UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 N° 110

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA LEUCOSARCOMATOSE

(Travail du LABORATOIRE d'ANATOMIE-PATHOLOGIE de la Faculté.)

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en novembre 1951

PAR

HENRI AUBAN

Interne des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	SOREL	*Président*
	FABRE J.	*Assesseurs*
	GADRAT	
	BAZEX	*Suppléant*
	POULHÈS	

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU VIGUIER

6, rue Ninau, 6

—

1951

AUBAN (Henri)

Contribution à l'étude de la Leucosarcomatose.

Travail du laboratoire d'Anatomie-Pathologique de la Faculté.

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1951, in-8, 74 pages

Thèse Médecine, Toulouse n° 110

AUBAN (Henri)

Contribution à l'étude de la Leucosarcomatose.

Travail du laboratoire d'Anatomie-Pathologique de la Faculté.

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1951, in-8, 74 pages

Thèse Médecine, Toulouse n° 110

AUBAN (Henri)

Contribution à l'étude de la Leucosarcomatose.

Travail du laboratoire d'Anatomie-Pathologique de la Faculté.

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1951, in-8, 74 pages

Thèse Médecine, Toulouse n° 110

AUBAN (Henri)

Contribution à l'étude de la Leucosarcomatose.

Travail du laboratoire d'Anatomie-Pathologique de la Faculté.

Toulouse, Imprimerie du Viguier 1951, in-8, 74 pages

Thèse Médecine, Toulouse n° 110

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 N° 110

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA LEUCOSARCOMATOSE

(Travail du LABORATOIRE d'ANATOMIE-PATHOLOGIE de la Faculté.)

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en novembre 1951

PAR

HENRI AUBAN

Interne des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	SOREL	*Président*
	FABRE J.	*Assesseurs*
	GADRAT	
	BAZEX	
	POULHÈS	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6
—
1951

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LEFEBVRE.
ASSESSEUR		BRUSTIER.
Doyens honoraires		GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL.	MM. MÉRIEL.	MM. GARIPUY.
LAFFORGUE.	CLERMONT.	RIBAUT.
	SERR.	VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER.
Clinique médicale		TAPIE N.
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Physiosologie		SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer		DUCUING.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA.
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie		LEFEBVRE.
Anatomie		LAZORTHES.
Histoire naturelle		DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.).
Pharmacie		CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose		MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.).
Matière médicale		VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MÉRIEL (P.).
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et du Travail		PLANQUES.
Histologie et Embryologie		BROUSSY.
Médecine Sociale		BOUNHOURE.
Thérapeutique		GADRAT.
Pathologie Chirurgicale		GRIMOUD.
Stomatologie		CADENAT.
Professeur à titre personnel		BAISSET.
Chimie pharmaceutique		BLANC. (ch. de f.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	MM.	COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

Anatomie	MM.	POULHÈS.
Histologie		BIMES.
Sciences naturelles		BOUISSET
Pharmacie		COUTURIER.
Botanique	Mme	DULUCQ-MAT
Bactériologie	Mme	ENJALBERT.
Chimie Biologique	MM.	POLONOVSKI
Physique médicale		AUVERGNAT.

AGRÉGÉS

Médecine	MM.	DARNAUD.
		GÉRAUD.
		DARDENNE.
		LAPORTE (J.).
		BAUDOT.
Ophtalmologie		DÉODATI.
Physique médicale		MARQUÈS.
Obstétrique		PONTONNIER.
Chirurgie		RIEUNAU.
		DIEULAFÉ.
		DAMBRIN (P.).
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX.
Urologie		LHEZ.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM.
Chimie biologique		DOUSTE-BLAZY
Chimie pathologique		VALDIGUIÉ (P.
Chimie minérale		BLANC.
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie		BAZEX.
Législation pharmaceutique.		BOUISSET.
Tuberculose		MOREL.
Chirurgie pulmonaire		DAMBRIN (P.).
Parasitologie		BAUDOT.
Cryptogamie	MM.	DULUCQ-MATH
Chimie analytique	MM.	BLANC.
Hydrologie et géologie		ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)		BAISSET.
Pharmacodynamie (Pharm.).		CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène		LAPORTE.
Ophtalmologie		DÉODATI.
Neuro-chirurgie		LAZORTHES.
Mycologie		MORQUIER.
Physiologie		LAPORTE Y.
Psychiatrie		GAYRAL.
Urologie		LHEZ.
Histologie		PLANEL.

Secrétaire de la Faculté ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK GENT

A MA FEMME. A MES ENFANTS

A MON PERE, le Docteur Pierre AUBAN
Ancien Interne des Hôpitaux

Il a été pour nous un guide
sûr et affectueux. Son exemple
a crée notre vocation médicale.

A MA MERE

A MON BEAU-PERE, le Docteur Louis LARROQUE

A MA BELLE-MERE

A MES FRERES

A MON BEAU-FRERE,
le Docteur Edouard LARROQUE

A TOUS LES MIENS

A LA MEMOIRE DU DOCTEUR Léon BASSAL

Chevalier de la Légion d'honneur
Chef de Laboratoire du Centre Anti-Cancéreux

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Raymond SOREL

Professeur de clinique médicale infantile
et de puériculture
Chevalier de la Légion d'honneur

Il nous a toujours témoigné une grande sollicitude et nous a fait l'honneur, depuis le début de notre internat, de nous accepter comme élève.

Qu'il nous permette de lui exprimer ici, notre profonde reconnaissance pour la confiance qu'il nous a accordé et l'hommage de notre respectueux et très affectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Jacques FABRE

Professeur d'anatomie-pathologique

Nous avons trouvé dans son laboratoire un accueil toujours bienveillant et induldgent.

En nous inspirant le sujet de ce travail, il nous a aidé et conseillé dans sa réalisation.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur J. GADRAT

Professeur de thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Il nous a souvent témoigné sa sollicitude.

En hommage de bien vive reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger cette thèse.

Monsieur le Docteur A. BAZEX

Chargé de cours à la Faculté
Médecin dermalo-vénérologue des Hôpitaux

En témoignage de sincère gratitude pour les conseils et l'aide qu'il nous a souvent donné.

Monsieur le Docteur J. POULHES

Maître de conférences agrégé

En témoignage de notre amitié.

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

A MES CHEFS DE CONFERENCE D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT

ET PARMI EUX

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ BARDIER
Médecin des Hôpitaux

A MES AMIS DE LA CLINIQUE MEDICALE
INFANTILE

A MES CAMARADES D'INTERNAT

AU DOCTEUR HUBERT BOUISSOU
Chef de clinique médicale infantile
Assistant des Hôpitaux

En témoignage de grande amitié.

A TOUS MES AMIS

Introduction

Nous avons eu récemment l'occasion d'observer et de suivre dans le service de notre Maître, M. le Professeur SOREL, *le cas d'un jeune enfant atteint de leucémie aiguë révélée par une tumeur ganglionnaire lymphosarcomateuse.*

Il nous a paru intéressant de reprendre, à cette occasion, l'étude de certaines réactions prolifératives des tissus hématopoïétiques.

L'association, du reste peu fréquente en clinique, de formations tumorales néoplasiques à un processus leucémique, soulève le problème de la nature même des états leucosiques.

Si, la seule allure clinique et évolutive des leucémies avait déjà fait entrevoir à BARD *la possibilité de leur origine cancéreuse, bien des travaux depuis ont cherché à établir les rapports existant entre ces deux processus. La leucosarcomatose, décrite par* STERNBERG *en 1903, semble apporter un argument de plus en faveur du rapprochement des deux affections, et les nombreux travaux expérimentaux pratiqués depuis sur la leucose aviaire ont accru l'intérêt de ce problème.*

Sous les conseils et la direction de notre Maître, M. le Professeur Jacques FABRE, *et à l'aide d'un certain nombre de faits cliniques publiés récemment, nous*

avons repris l'étude de la leucosarcomatose de STERNBERG *et essayé d'établir son cadre nosologique parmi les autres proliférations associées des tissus hémopoïétiques.*

C'est là le but de notre travail inaugural.

Plan de notre travail

1°) Etude embryologique et histogénétique du sang et des tissus hématopoïétiques.

2°) Observations.

3°) Etude clinique de la leucosarcomatose.

4°) Etude hématologique et anatomo-pathologique de cette affection.

5°) Sa place nosologique parmi les proliférations des tissus hématopoïétiques.

6°) Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

Embryologie et histogénèse des tissus hématopoiétiques

Il nous paraît nécessaire avant d'entrer dans l'étude détaillée des affections groupées par STERNBERG, sous le nom de leucosarcomatose, de rappeler très brièvement l'origine embryologique du sang et des organes hématopoïétiques. Ces notions de base nous fournirons des éléments très utiles dans une étude par ailleurs hérissée de difficultés et pleine d'imprécision.

I. — ORIGINE DES ELEMENTS DU SANG

Le sang et les organes hématopoïétiques sont d'origine mésodermique.

Les premières cellules sanguines apparaissent chez l'homme à un stade très précoce du développement, sous forme de groupes cellulaires, situées en dehors de l'embryon, à la périphérie du feuillet mésodermique extra-embryonnaire, à la surface du réseau vitellin.

Ces premières ébauches précèdent l'apparition de l'aire vasculaire dont les cellules périphériques forment les vaisseaux tandis que les cellules centrales deviennent les hématies primordiales. Les éléments libres qui se forment là appartiennent donc tous à la série rouge. Ils répondent au type spécial de l'érythroblaste primaire ou mégaloblaste: ce sont de grandes cellules, à protoplasme basophile, pourvues d'un fin réseau de chromatine dans le noyau. Ces cellules se rencontrent jusqu'à la fin du quatrième mois de la vie fœtale.

Dans une deuxième période (embryons de 10 mm de longueur ou plus) des foyers cellulaires apparaissent au niveau de divers parenchymes qui diffèrent fondamentalement des foyers hématopoïétiques primaires.

Cette différence est due à la présence dans ces foyers de trois types cellulaires:

1) *Les érythroblastes basophiles*, cellules génératrices des hématies, de la taille de 8 à 9 microns, quelquefois plus.

Le noyau est arrondi et sombre, possédant de grosses travées de chromatine. On observe de fréquentes figures de mitoses ou des signes de pycnose.

2) *Les myéloblases*, générateurs de granulocytes. Il s'agit de cellules mesurant 12 à 20 microns, dont le noyau est arrondi ou ovale. Il possède un réseau chromatique à mailles étroites et 2 à 6 nucléoles. Son protoplasme est basophile.

3) *Les cellules géantes du type mégacaryocyte.*

Ces trois types cellulaires se rencontrent toujours en même temps, mais en proportion variable. Les éléments myéloblastiques sont habituellement les plus nombreux; c'est pourquoi on donne à la réunion de ces trois variétés de cellules, le nom de parenchyme myéloïde: ce sont les éléments proprement dits de la moelle osseuse hématopoïétique.

A partir du troisième mois de la vie intra-utérine, la cytopoièse se fait essentiellement dans le foie et la rate. Ces organes doivent être considérés, à cette époque, comme les organes hématopoïétiques les plus importants.

Dans la rate du fœtus ne dépassant pas 9 cm, on ne rencontre guère autre chose que ce parenchyme myéloïde, associé aux éléments du système veineux en voie de formation, son développement atteint le maximum au cinquième mois de la vie fœtale, alors que commence à apparaître le parenchyme lymphatique splénique.

Le maximum de l'hématopoïèse myéloïde du foie se situe approximativement au sixième mois de la vie intra-utérine, plus tard par conséquent que dans la rate.

Ce sont des cellules mésenchymateuses éparses ou celles des capillaires qui sont capables de se transformer en cellules souches primordiales (hémocytoblastes). C'est de cette cellule, à gros noyau nucléolé, à réticulum fixe et à protoplasme basophile, que dérivent globules rouges et globules blancs, granuleux ou non.

On observe, pour la série rouge, les transformations successives, en proérythroblastes — en érythroblastes basophiles, puis polychromatophiles, enfin acidophiles — finalement en érythrocytes, le plus souvent anuclés. Mais on peut trouver à ce moment dans le sang des érythroblastes polychromatophiles, des globules renfermant des corps de Joly, des granulations basophiles. Ces types cellulaires, normaux à cette époque du développement, sont des éléments pathologiques chez l'adulte.

Indépendamment de cette évolution, et presque en même temps, on voit se développer à partir du même hémocytoblaste, les éléments de la série myélogène leucocytaire.

La cellule primitive dans cette évolution perd pro-

gressivement sa basophilie et son protoplasme se charge de granulations soit neutrophiles, soit éosinophiles, soit basophiles. Les nucléoles disparaissent du noyau, qui subit une certaine réduction. La cellule est devenue un promyélocyte avant de devenir myélocyte.

A ce stade de développement embryonnaire, n'existent pas encore les ganglions et la production de lymphocytes se fait de façon diffuse dans le mésenchyme général.

Pendant les premiers mois de la vie intra-utérine, les sièges essentiels de l'hématopoïèse sont donc le foie et la rate.

Vers le quatrième mois de la vie embryonnaire, les organes cytopoïétiques commencent à fonctionner et remplaceront, vers le huitième mois, l'activité myélogène hépatique.

La fonction hématopoïétique médullaire complétera celle de la rate. Ces deux organes auront tous deux à ce moment un fonctionnement myélocytaire et érythroblastique.

Le développement du squelette dans lequel se formera dès le troisième mois la moelle osseuse diminuera proportionnellement à l'importance des foyers de cytopoïèse extra-médullaire.

Au moment de la naissance, la moelle osseuse hématopoïétique se trouve dans tous les os; mais, peu à peu, elle va tendre à diminuer, la moelle graisseuse jaune apparaissant à la place de la moelle rouge des os longs; et chez l'adulte la moelle rouge persiste essentiellement au niveau des os plats (sternum, côtes, vertèbres). Par contre, l'étude microscopique permet, presque toujours, de découvrir, au niveau des os longs, dans une moelle graisseuse, de petits foyers hématopoïétiques.

Le parenchyme lymphatique se développe beaucoup plus tard. Là où seront plus tard les formations lymphatiques se forment des amas de cellules rondes

qui, peu à peu, vont acquérir une structure spéciale.

Le ganglion lymphatique primitif va ainsi se constituer et se compléter vers le sixième mois par la formation des follicules.

D'une manière très semblable se développe le tissu lymphoïde de la rate, entre le cinquième et le septième mois de la vie fœtale, sous forme de corpuscules de Malpighi ou corpuscules spléniques.

Ainsi, en dernière analyse, la cellule mésenchymateuse primordiale est la génératrice essentielle de tous les éléments du sang. Cependant, de nombreux points demeurent encore obscurs au cours de cette génèse.

Le moment, où commence la différentiation parmi les divers types cellulaires, reste mystérieux. On sait seulement qu'une fois celle-ci effectuée, il n'est plus possible aux éléments, dans les conditions normales, de revenir en arrière. Il est hors de doute, toutefois, que du fait de leur comportement biologique, nous devons accepter la distinction entre parenchyme myéloïde et lymphoïde.

Un deuxième point de l'histophysiologie de ces tissus est encore très obscur: quels facteurs amènent le déversement des éléments, libres ou non, dans le courant plasmatique ?

Les cellules du sang doivent passer des foyers hématopoïétiques dans le torrent circulatoire. Nous comprenons facilement le passage de foyers extra-vasculaires dans les vaisseaux quand les cellules sont douées de mouvements propres (phénomènes de diapédèse). Ce passage est beaucoup plus difficile pour les hématies, si on accepte que les foyers hématopoïétiques apparaissent hors de la paroi vasculaire. Il pourrait donc, dans ce cas, s'agir d'irruption de foyer d'hématies jeunes, avec ouverture de la paroi capillaire (Fischer, Aschoff) [1]. Il semble cependant qu'on est observé des émigrations d'érythroblastes isolés.

Ces facteurs de déversements ne sont pas les mê-

mes que ceux de la néoformation ou de la multiplication des cellules sanguines. On peut expérimentalement les dissocier.

Chez un lapin, à moelles osseuses, modérément hyperplasiées, une injection de saponine dans la veine entraîne, dès les premières minutes, une véritable succion des hématies dans le courant sanguin (FIRKET) [27]. On voit d'abord considérablement augmenter le nombre des hématies granulo-filamenteuses, puis apparaître des normoblastes à noyau pycnotique, puis moins de deux heures après des érythroblastes à protoplasme basophile, qui seraient normalement restés, longtemps encore, dans la moelle pour y achever leur maturation.

Outre l'hyperplasie réactionnelle, FIRKET fait jouer un rôle à divers facteurs locaux, liés aux conditions circulatoires, locales et générales, de même qu'aux altérations physico-chimiques du sang lui-même, comme la viscosité et la tension superficielle.

Facteurs de formation et facteurs de déversement sont donc deux phénomènes indépendants. Cette constatation histologique fait comprendre qu'une hyperplasie hémopoïétique ne se juge pas nécessairement par la présence ou l'absence d'un nombre élevé de cellules sanguines jeunes dans la circulation. Nous aurons l'occasion de revenir un peu plus loin sur ce dernier caractère.

Telle est, dans ses grandes lignes, l'origine des cellules sanguines.

A partir de la naissance, l'hématopoïèse s'établit sur le même type que chez l'adulte:

Formule leucocytaire, pour 20.000 leucocytes par mm^3:

	NOUVEAU-NÉ	NOURRISSON	ADULTE
Poly. N.:	73	35	67
Poly. E.:	2	3	2 à 4
Poly. B.:	0	0	0,5 à 1
Monocytes	8-9	11	4 à 8
Lymphocytes	16	51	25

Mais chez le jeune enfant, sous des incitations diverses, et chez l'adulte dans certaines conditions, le tissu mésenchymateux peut facilement retrouver ses fonctions embryonnaires dont il n'a pas perdu complètement le souvenir.

II. — HEMATOPOIESE CHEZ L'ADULTE

Etudions maintenant rapidement comment se présentent et fonctionnent dans des conditions normales, les organes hématopoïétiques de l'adulte.

Après la naissance, des organes spécialisés procèdent à l'élaboration du sang: ce sont, d'une part, la moelle osseuse qui produit les hématies, les leucocytes granuleux et les plaquettes; d'autre part, la rate et les ganglions, par leur centre germinatif, produisent les lymphocytes.

Si la majorité des auteurs attribuent toute la série lymphocytaire au lymphoblaste, un certain nombre, et ceux-ci sont de plus en plus nombreux, font dériver le grand mononucléaire ou monocyte des cellules mésenchymateuses primordiales, de l'hémocytoblaste de Ferrata.

Structure des organes hémopoïétiques

a) Après imprégnation sur lame et coloration, la moelle osseuse apparaît comme formée d'un ensemble cellulaire d'aspect hétérogène.

On distingue en effet:

— des *cellules à protoplasme homogène* représentées par des myélocytes basophiles et des lymphocytes;

— des *cellules à protoplasme granuleux*, qui peuvent être acidophiles, basophiles ou neutrophiles.

A côté de ces éléments qui appartiennent aux lignes cellulaires de la série blanche, se trouvent ceux de la série rouge.

Ces cellules sont, les unes nuclées (mégaloblastes, normoblastes), les autres anuclées (hématies définitives).

Ce groupe cellulaire constitue les éléments libres qui peuvent tous se trouver dans des conditions normales ou pathologiques dans le sang. Mais, enclavant et soutenant ces cellules, se trouvent des éléments fixes conjonctifs, posés en réseau anastomosé.

On observe enfin des cellules adipeuses, et des ostéoblastes.

La coupe de la moelle montre de par ailleurs des vaisseaux et des capillaires dont l'endothélium est pigmenté.

b) Les ganglions lymphatiques présentent deux parties:

La *substance corticale* blanche ou grise qui comprend le sinus cortical et les follicules;

La *substance médullaire*, d'aspect réticulé, qui est formée par le sinus médullaire et par les cordons folliculaires.

La *substance folliculaire* représente le siège hémopoïétique des ganglions. Nombre de follicules présentent en leur centre une plage transparente, le centre germinatif.

Le *follicule* est essentiellement formé d'un réticulum grêle et serré. Les mailles qu'il circonscrit sont étroites; elles sont remplies de lymphocytes.

Le centre germinatif clair est formé de cellules leucoblastiques.

c) La *rate* est essentiellement formée, comme le ganglion, de tissu lymphoïde et le tissu porte le nom de pulpe blanche ou de pulpe rouge suivant que ses mailles sont remplies de lymphocytes ou de globules rouges. La pulpe blanche se répartit au centre du globule comme le tissu folliculaire du ganglion lymphatique. Cette dernière, est systématisée autour des artères. Elle est constituée par des renflements, les corpuscules de Malpighi. La pulpe blanche est essentiellement un tissu réticulé.

Le centre germinatif du corpuscule représente un territoire de mésenchyme jeune capable d'évoluer en lymphocyte ou en tissu réticulé.

De ce rapport sommaire, anatomique et histophysiologique des tissus hématopoïétiques, se dégage une certaine unité: tous sont construits sur un plan architectural propre au tissu réticulé. Nous pouvons en dégager les caractéristiques essentielles. Ce tissu comporte une charpente de soutien ou réticulum dans les mailles duquel se trouvent des cellules libres.

1) Le *réticulum* est constitué par un ensemble de cellules étoilées anastomosées par leur prolongement. Ces cellules sont de nature histiocytaire; leurs prolongements sont renforcés par de fines fibres réticulaires, substances très résistantes, différentes du collagène, que l'on met en évidence en coupe par l'imprégnation argentique. Les mailles ainsi délimitées sont plus ou moins larges.

2) Des cellules libres, arrondies, occupent les espaces réticulées. Elles donnent au tissu son caractère hémopoïétique particulier: lymphoblastes et lymphocytes pour le tissu lymphoïde; myéloblastes, myélocytes, érythroblastes, érythrocytes et mégacaryocytes pour le tissu myéloïde.

3) Dans ce tissu réticulé se trouvent des cavités ou sinus tapissés plus ou moins complètement par des éléments réticulés. Dans ce sinus circulent du sang (rate ou moelle) ou de la lymphe (ganglions).

Telle est dans son ensemble, la structure générale des tissus hématopoïétiques. De cette étude, une notion primordiale se dégage: si les éléments mobiles, mésenchymateux, déjà plus ou moins différentiés dans une lignée cellulaire déterminée, donnent à ces tissus leur caractère hémopoïétique propre, ils ne sont pas seuls à intervenir dans les processus régressifs et réactionnels des tissus sanguiformateurs. Il faut faire une grande place au tissu réticulo-histocytaire. Il représente la

trame de soutien des premiers et constitue une perpétuelle matrice dont les potentialités hémopoïétiques latentes peuvent toujours être sollicitées.

Le système réticulo-endothélial d'Aschoff (ou mieux: S. réticulo-histocytaire) est en quelque sorte une extension dans tout l'organisme de la matrice hémopoïétique.

Les histiocytes ont une grande capacité sanguiformatrice qui leur permet de devenir des hémohistioblastes (Ferrata) ou cellules histiocytaires ancestrales de tous les éléments sanguins.

De ce point de vue, il est peut-être exact de dire que les cellules réticulaires et réticulo-endothéliales peuvent être considérées comme des éléments qui, dans l'organisme adulte, ont intégralement conservé les fonctions primordiales du mésenchyme embryonnaire (cf. tableau 1).

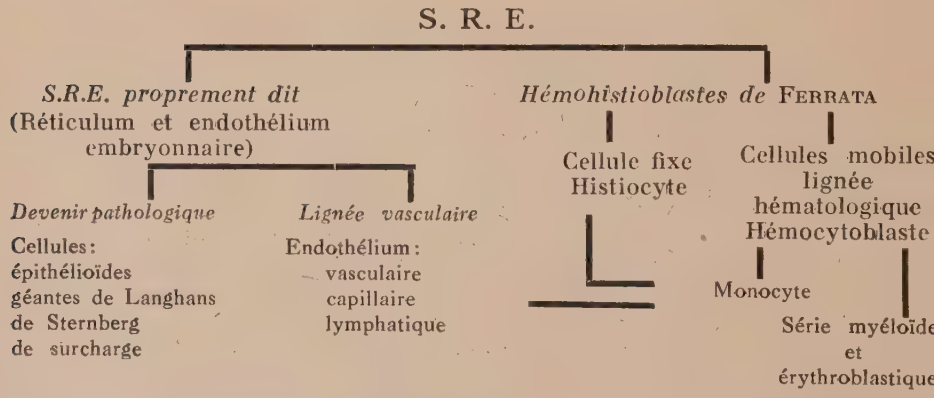

Tableau I. — Schéma selon Rouslacroix. — Le S.R.E. pourrait être considéré ainsi comme une réserve de mésenchyme jeune indifférencié.

III. — CONCLUSIONS

De ces rappels embryologiques et histologiques des organes hématopoïétiques, se dégage bien leur tendance

à la spécialisation et aussi la complexité croissante de leur mécanisme.

Toutefois, nous pouvons, semble-t-il, tirer de cette étude trois conclusions qui résument l'essentiel de la physiopathologie de ces centres:

1°) Les phénomènes « d'immaturation » cellulaire et ceux du « déversement » des éléments dans le courant sanguin, sont le processus de base de toute activité hémopoïétique.

2°) Les éléments du sang naissent du tissu conjonctif mésenchymateux. Le sang peut être considéré comme du « tissu conjonctif, circulant » ; cette notion, soupçonnée par les cliniciens, étayée par les histologistes est aujourd'hui surabondamment démontrée par la culture des tissus. Cette dernière met bien en évidence la nostalgie mésenchymateuse du sang et des organes hématopoïétiques. Ce dernier point mérite de nous y attarder un peu.

Les histiocytes sont capables de vivre, de se multiplier, d'édifier des tissus nouveaux (granulomes) dans des conditions auxquelles aucune autre espèce cellulaire ne pourrait s'adapter. En outre, ils apparaissent souvent comme étant le résultat de la transformation en un état cellulaire particulier « l'état histiocytaire » d'élémens très divers, souvent très différenciés, comme les cellules fibroblastiques, musculaires et même épithéliales (Chevremont) [19]. Puisque les éléments réticulo-histiocytaires peuvent indifféremment produire des éléments lymphoïdes ou myéloïdes, on conçoit que dans les nombreuses conditions pathologiques où leur potentialité soit sollicitée, ils peuvent quelque soit leur localisation, ou accentuer leur caractère macrophagique ou subir une différenciation myéloïde, ou suivre une évolution lymphoïde. Ceci peut alors expliquer la métaplasie lymphoïde des moelles osseuses, les altérations prolifératives ou granulomateuses de tant de tissus parenchymateux, même ceux dont le conjonctif inters-

ticiel est normalement limité à un minimum (Firket).

Divers auteurs, grâce à la culture des tissus, ont bien mis en évidence ce caractère pluripotentiel des éléments sanguins [20].

Awrorow et Timofesewsky ont cultivé du sang de leucémie myéloïde. Ils constatèrent que les leucocytes polynucléaires n'évoluent pas hors de l'organisme; ils dégénèrent au bout de quelques jours durant lesquels ils montrent de vifs mouvements amiboïdes. Les myélocytes survivent plus longtemps que les autres cellules et montrent en outre une importante capacité de transformation. Ils peuvent donner naissance en effet soit à des cellules émigrantes, à grande capacité phagocytaire du type polyblaste de Maximow, soit à des éléments fusiformes à protoplasme alvéolaire très peu différents des fibroblastes, soit enfin à des cellules géantes telles que l'on peut en rencontrer dans les granulomes à corps étrangers.

Carrel et Eveling ont, de par ailleurs, cultivé des leucocytes normaux. Seuls survivent les mononucléaires. Les polynucléaires et lymphocytes disparaissent durant les premiers jours ou se transforment en grands éléments différenciés du type monocytes. Ces derniers tendent à adopter une forme étalée et à s'anastomoser comme les fibroblastes.

Lewis cultive des globules blancs de nombreuses espèces animales. Il montre que les éléments mononuclés survivent, se multiplient et se transforment de diverses manières. Ils arrivent certaines fois à acquérir des capacités phagocytaires vis-à-vis des hématies, et s'apparentent de cette façon à des macrophages ordinaires. D'autres phagocytent des corps étrangers et présentent à la partie centrale du protoplasme de fines gouttelettes graisseuses, comme les cellules épithélioïdes des éléments inflammatoires. Ces cellules se réunissent entre elles et forment des cellules géantes multinuclées.

Maximow observe in vitro la transformation des

lymphocytes en polyblastes, qui, dans des cultures vieillies, prennent l'aspect de fibroblastes.

Fischer observe leur transformation en fibroblastes, puis en macrophages.

Marow étudie le comportement d'un ganglion lymphatique.

Ces constatations peuvent se résumer dans ce tableau: Cellule réticulée ⇛ grand lymphocyte ⇛ petit et moyen lymphocyte ⇛ grand lymphocyte.

Lymphocyte ⇛ Polyblaste
⇛ Cellule cyanophylle
⇛ Granulocyte.

Mais il n'a pu obtenir la transformation des cellules réticulées en lymphocytes.

Enfin, signalons que Laser, Lombard et Lowenstadt étudièrent l'action d'extraits excitants sur la transformation et la maturation cellulaire. Ils observent que les cellules dites « bloquées » se développent beaucoup plus vite que les autres.

Les résultats des cultures pratiquées sur les cellules médullaires ou spléniques sont tout à fait comparables.

3°) *Comportement réactionnel du sang et du tissu hématopoïétique vis-à-vis de facteurs agressifs:*

Se développant sur un tissu mésenchymateux, les phénomènes régressifs et réactionnels du système hématopoïétique seront ceux du mésenchyme.

En raison de sa rapide circulation et de l'action purificatrice que les tissus, irrigués par lui, exercent sur ses éléments figurés altérés, le sang montre exceptionnellement les reflets régressifs des causes pathogènes. Le plus souvent la lésion ne peut être qu'indirectement appréciée soit par la diminution des éléments figurés (anémie, leucopénie ou thrombopénie), soit par leur augmentation (leucocytose), ou encore par les altérations de l'hémoglobine (sérum hémolysé par exemple).

Aussi, juge-t-on mieux des altérations dues aux facteurs pathogènes par l'étude des tissus sangui-formateurs. C'est là que vont s'accumuler les débris des globules altérés et c'est là aussi que l'on observe l'intensité et l'anomalie éventuelle des efforts régénératifs.

Sous l'influence d'une cause agressive, que sans vouloir préjuger ici de son origine ou de sa nature, nous appellerons « inflammatoire » au sens large du mot, quelles peuvent être les modalités réactionnelles des tissus hémopoïétiques ? Plusieurs facteurs et plusieurs processus peuvent rentrer en jeu:

1°) La potentialité sangui-formatrice des autres tissus mésenchymateux sera sollicitée.

2°) Les éléments cellulaires du tissu sanguin vont se multiplier, se mobiliser, se transformer et même participer à la création de nouvelles races cellulaires.

a) Les tissus hématopoïétiques réparent constamment l'usure des hématies, leucocytes et plaquettes. Une hématie ne reste guère dans la circulation plus de 5 à 6 semaines, comme les expériences de transfusions l'ont montré. Les moelles osseuses ont, chez l'adulte normal, une activité modérée mais continue qui suffit à faire face à l'usure des globules. Mais, pour peu qu'un processus hémolysant augmente l'usure régulière des globules rouges ou qu'un facteur toxique ou inflammatoire rompt l'équilibre leucocytaire, les tissus myéloïdes latent jusque là entrent en activité. La moelle jaune des os devient rouge par multiplication des érythroblastes ou par différenciation de nouveaux hémocytoblastes aux dépens des cellules histiocytaires à potentialité hémopoïétique.

Cette reviviscence de l'activité embryonnaire des tissus mésenchymateux est un fait de grande importance en clinique.

b) Nous avons vu, en étudiant le fonctionnement de l'hématopoïèse normale, que deux processus fondamentaux intervenaient pour en assurer la continuité et

en maintenir l'équilibre: les phénomènes de maturation cellulaires et ceux de leur déversement dans le courant sanguin périphérique. Aussi, une des conséquences des facteurs agressifs au niveau des centres sangui-formateurs pourra-t-elle amener une viciation dans le fonctionnement de l'un ou des deux mécanismes. Il en résultera, non seulement une hyperplasie plus ou moins considérable des éléments cellulaires, mais aussi une production en nombre exagéré de cellules immaturées et leur passage dans le courant circulatoire. L'étude du sang périphérique sera dans ces conditions un reflet assez fidèle des perturbations existant dans les centres générateurs.

Mais, sans pouvoir en comprendre encore le mécanisme, nous sommes en droit d'admettre qu'il peut exister un certain dispositif de barrage des centres médullaires capable d'empêcher le passage d'un quelconque type cellulaire déjà formé dans le sang circulant. Dans tel cas, la composition des organes hématopoïétiques n'est pas la même que celle du sang. Certains faits cliniques en sont la démonstration courante. Il est de plus, fréquent, que les cellules se détruisent dans le sang même après émigration, mais seulement à partir d'un certain degré d'évolution sanguine (Nœgeli). [1].

c) Deux autres phénomènes réactionnels peuvent enfin s'observer dans des conditions pathologiques.

L'éventualité d'une transformation tissulaire ou cellulaire en une autre variété est souvent réalisée. Ces nouvelles cellules s'adaptent aux conditions qui leur sont faites. Leur changement de forme, liée à la modification de leur fonction et de leur structure, s'accompagne souvent d'un changement dans leur mode de groupement. Il s'agit donc d'une déviation de la différenciation tissulaire ou cellulaire (Masson) [40].

La possibilité de « créer » une lignée cellulaire nouvelle, douée de grande fertilité, est une deuxième éventualité. Une nouvelle race cellulaire semble appa-

raître par une sorte de mutation parmi les races cellulaires normales (MENETRIER).

Ainsi « métaplasie » et « néoplasie » apportent-elles aux réactions tissulaires d'importantes transformations structurales et un intérêt bien particulier sur lequel nous reviendrons.

Telles sont les principales conclusions qui peuvent se dégager de l'étude histophysiologique du sang et des tissus hémopoïétiques. On conçoit aisément la complexité des modes réactionnels de ce dernier vis-à-vis d'un facteur agressif.

Sollicitation du pouvoir hémopoïétique embryonnaire du tissu mésenchymateux, hyperplasie, trouble de maturation et de déversement cellulaire, métaplasie et néoplasie, en sont les éléments essentiels.

La grande variété de ces modifications, leur polymorphisme, leur existence à l'état isolé ou plus ou moins associé, rend bien compte de la difficulté d'interprétation et d'individualisation de certaines affections du système hématopoïétique. L'origine mésenchymateuse commune des différentes localisations de ce système — leurs modes réactionnels souvent similaires — l'ignorance complète dans laquelle nous sommes sur les causes efficientes de certaines hémopathies, le rôle joué par l'existence du « sol hématique » bien mis en lumière par P.-E. WEIL, permettent de comprendre aussi combien le cadre nosologique des affections de ce système reste difficile à préciser.

Nous croyons bon toutefois, avant d'entreprendre l'étude clinique et nosologique des leucosarcomatoses d'essayer de cadrer d'une façon volontairement schématique dans un même tableau les différentes éventualités pathologiques des proliférations des tissus hématopoïétiques (cf tableau II).

Tumeur néoplasique:	CELLULE EMBRYONNAIRE NON DIFFERENCIEE			
		S.R.E.	Série lymphoïde	Série myéloïde
a) Sans retentissement sanguin..	Réticulosarcome indifférencié	Réticulosarcome différencié	Sarsome lymphoblastique	Sarcome myéloïde
b) Avec retentissement sanguin..		Réticulosarcome avec état leucémique monocytoïde	Leucosarcomatose	Myélosarcomatose
Tumeur hyperplasique:				
a) Sans retentissement sanguin..		Réticulose chronique	Lymphome cryptoleucémique	Myélome cryptoleucémique (parfois chlorome)
b) Avec retentissement sanguin..		Réticulose avec leucémie à monocyte	Lymphome leucémique	Myélome leucémique

Tableau II. — D'après MASSON, modifié.

CHAPITRE II

Faits cliniques

L'association d'un processus tumoral du type lymphosarcomateux à des manifestations cliniques et hématologiques de leucémies aiguës est un fait assez rarement rencontré en clinique, mais indiscutable.

La littérature en contient un certain nombre de cas. Nous voudrions dans ce chapitre, exposer, parmi les observations publiées récemment sur ce sujet, celles qui nous ont paru les plus caractéristiques. La majorité d'entre elles, sont rattachées par leurs auteurs, avec plus ou moins de restriction, au cadre de la leucosarcomatose. De ce fait, elles sembleraient apporter un argument de plus en faveur de la nature néoplasique blastomateuse des leucémies humaines. Il n'en résulte trop souvent que confusion et imprécision.

Aussi, ces faits cliniques seront-ils pour nous l'occasion de faire une étude clinique et anatomo-pathologique des leucosarcomes, telle que STERNBERG, qui les individualisa le premier, l'entendait.

Nous essayerons en deuxième lieu de limiter son cadre nosologique parmi les autres réactions prolifératives des tissus et organes hématopoïétiques.

OBSERVATION I

(Varadi St. — 1939) [63]

Homme, 64 ans, hospitalisé pour une petite tumeur au niveau de l'aisselle gauche, du volume d'une noisette, de consistance dure, non douloureuse. Cette tumeur augmente peu de temps avant son hospitalisation, pour atteindre le volume d'un gros poing d'homme.

Examen clinique :

Bon état général. Pas de fièvre.

Ganglion sous-claviculaire gauche, de la taille d'une noisette, mobile, indolent, dur.

Dans l'aisselle gauche, gros paquet ganglionnaire, de consistance assez ferme.

A droite, petit paquet de ganglions axillaires de la grosseur d'un poing d'enfant, et présentant les mêmes caractères.

L'examen général est négatif. Seule existe une légère splénomégalie.

Hémogramme : G.R.: 5.000.000
G.B.: 15.550.
H.G.: 97 % — V.G.: 0,9.

Formule sanguine : poly. N.: 26 %, myéloblastes : 3 %, monocytes : 4 %, lymphocytes à noyaux jeunes : 45 %, lymphoblastes et blastes atypiques : 16 %.

Cette formule restera sensiblement la même au cours de l'évolution de la maladie.

La ponction médullaire donne un résultat comparable.

Les cellules de grandes tailles, désignées comme lymphoblastes et blastes atypiques, sont volumineuses (20 microns et plus). Elles sont pour la plupart polygonales. Le noyau est rond, ovoïde, échancré, renfermant une à trois nucléoles. Le nucléole unique atteint parfois 3 à 4 microns. La structure de la basichromatine est finement granulée. Dans quelques cellules plutôt nuageuses (tachetées), le cytoplasme est plus ou moins fortement basophile, surtout à la périphérie des cellules. Il a souvent une structure réticulaire, il ne contient pas de granulations. Le cytoplasme est parfois vacuolisé. Ces grandes cellules sont en majorité tout à fait atypiques ; en minorité, elles se rapprochent des lymphoblastes.

Ponction ganglionnaire, image bigarrée. La majorité des éléments est pathologique. Une partie des cellules se rapproche à peu près des lymphoblastes. A côté de celle-ci existe toute une série d'éléments caractérisés par une énorme atypie se rapportant tant à la taille qu'à la forme des noyaux. Dimension allant parfois jusqu'à 50 microns. Le noyau est rond ou ovalaire, avec plusieurs nucléoles. Il est souvent irrégulier, encoché, avec de petits renflements. Le cytoplasme est assez basophile, parfois plus clair, vacuolisé. Il existe de nombreuses mitoses et amitoses.

Ces différents examens mettaient en évidence l'identité de

certaines cellules atypiques sarcomateuses au niveau du sang et des ganglions.

Radiographie thoracique : ganglions médiastinaux augmentés de volume. Tuberculose fibreuse.

Evolution : radiothérapie sur le médiastin antérieur, sur la rate, sur la région axillaire.

Après une amélioration notable de l'état général, le malade meurt quatre mois après le début d'une infection broncho-pneumonique d'origine probablement bacillaire.

Conclusion de l'autopsie : *Splénomégalie* (840 gr) : image histologique indistincte. *Hépatomégalie* (2.200 gr) : pas de manifestations leucémiques ; pas de prolifération réticulaire ; ganglions axillaires et inguinaux : réticulo-sarcome.

OBSERVATION II

(Picard R., Perrin P., Herveno P., 1939) [47]

Homme, 31 ans, rentre à l'hôpital avec le diagnostic de maladie de Hodgkin.

A l'examen, grosse masse ganglionnaire, cervicale gauche, avec adénopathie médiastinale.

Une biopsie ganglionnaire affirme le diagnostic de sarcome.

Le myélogramme et l'hémogramme révèlent l'existence d'une leucémie aiguë avec 80 % de cellules primordiales.

Les examens histologiques après autopsie confirment ces données.

OBSERVATION III

(Huguenin R., Delarue J., Saracino R., 1940) [35]

Homme de 56 ans, hospitalisé pour volumineuse tumeur cervicale dont le début remonte à six mois environ.

Véritable saillie dans la région sus-claviculaire, elle est fixée, de consistance assez élastique et entraîne des phénomènes de compression au niveau du membre supérieur.

La radiographie thoracique permet de mettre également en évidence une image ganglionnaire médiastinale. Le diagnostic porté de lymphosarcome ganglionnaire cervico-médiastinal paraît évident.

De par ailleurs :

— Microadénopathies dans les autres territoires ganglionnaires ;
— Foie augmenté de volume ;
— Etat général relativement bon ;

— Peu de signes fonctionnels ;
— Pas de troubles de la crase sanguine.

Formule sanguine : légère anémie, légère mononucléose (38 %).

Traitement : radiothérapie pénétrante de la région cervicale gauche.

Prélèvement biopsique en cours de traitement :

Prolifération lymphoïde diffuse, homogène, débordant un peu la capsule de l'organe : c'est l'image d'une lymphomatose généralisée.

Moelle sternale : 95 % d'éléments de la série lymphoïde (lymphoblastes, moyen monos et lymphocytes). Le diagnostic d'une leucose lymphoïde associée est porté.

Evolution : Amélioration de la tumeur ganglionnaire mais l'état général décline rapidement ; tendance aux hémorragies.

Hémogramme et médullogramme : confirment l'importance de la leucémie aiguë lymphoblastique.

Mort un mois après le début du traitement.

A l'autopsie : au niveau du foie : formations nodulaires blanchâtres présentant l'aspect histologique de métastases néoplasiques. Histologiquement, ces foyers sont, comme les ganglions lymphatiques constitués par une pullulation de cellules uniformes, d'apparence lymphoblastique, parmi lesquelles se voient un certain nombre d'éléments plus volumineux, à noyaux bourgeonnant et irréguliers.

OBSERVATION IV

(Huguenin R., Delorme Y., Sarracno R., 1940) [35]

Homme de 60 ans, hospitalisé pour de volumineuses adénopathies cervicales, dont le début semble remonter à cinq mois et n'ont cessé de s'accentuer depuis. Aspect proconsulaire du cou du malade.

Gros ganglions également dans les deux régions axillaires. Médiastin normal.

Hémogramme : G.R.: 4.970.000.
G.B.: 21.250.

Formule sanguine : 75 % d'éléments mononuclés (pas de formes anormales).

Médullogramme : Aspect très uniforme de l'étalement. 97 % d'éléments de la série lymphoblastique.

Biopsie ganglionnaire : lymphomatose diffuse à lymphoblastes, avec homogénéisation de structure et infiltration extracapsulaire. Mais l'aspect des éléments cellulaires qui constituent cette pullulation n'est pas régulier et comporte des noyaux bourgeonnants et des mitoses : aspect d'un lymphoblastome lymphoblastique en somme.

Evolution : téléroengenthérapie locale.

Amélioration momentanée de l'état général, mais mort rapide au bout de deux mois au cours d'une infection intercurrente.

OBSERVATION V

(Mouquin, Macrez, Bastin, 1945) [43]

Jeune homme de 17 ans, hospitalisé pour troubles respiratoires intenses, d'apparition récente, d'allure paroxystique.

Syndrome de compression médiastinale évidente.

En plus, existence de polyadénopathies prédominant dans les territoires cervicaux et sous-angulo-maxillaires (petits ganglions durs, mobiles, très légèrement douloureux).

Ces phénomènes ce sont accompagnés dès le début de la maladie, d'état fébrile à 40°, de courte durée, et de signes fonctionnels d'angine.

Le diagnostic clinique d'adénopathie médiastinale est porté.

La radiothérapie est commencée très précocement et obtient un succès spectaculaire sur les signes fonctionnels.

Les examens montrèrent :

Radiographie du thorax pratiquée dès le début : opacité très homogène débordant le bord droit du sternum, à limite assez précise.

O.R.L.: une paralysie du récurrent droit.

Examen hématologique : G.R.: 5.000.000.

G.B.: 11.200.

Le diagnostic reste incertain à ce stade. La nature Hodgkinienne de la masse tumorale paraît vraisemblable.

Mais deux examens révèlent sa nature leucosarcomateuse.

1°) Le *myélogramme :* aspect d'une leucémie aiguë. Les cellules sont interprétées comme des cellules indifférenciées.

2°) La *biopsie* ganglionnaire confirme les données de la ponction sternale :l'image est celle d'un sarcome lymphocytique avec un aspect homogène de l'étendue du fragment. L'aspect d'ensemble pourrait être aussi bien celui d'une tumeur maligne de la série lymphoïde qu'une leucémie.

Le diagnostic de leucosarcomatose de Sternberg est porté.

Evolution : l'action de la radiothérapie sur la masse médiastinale se confirme.

L'aspect de l'hémogramme reste sensiblement le même. Mais développement progressif des adénopathies cervicales qui deviennent de plus en plus marquées.

Trois semaines après le début clinique de la maladie, le tableau est complètement changé : généralisation de l'affection. Tableau de leucémie aiguë (grosse rate, gros foie, troubles de la crase sanguine, état fébrile).

L'hémogramme est celui d'une leucémie aiguë.

La téléradiothérapie est essayée ; mais évolution brutale

vers l'aggravation avec hémorragies cutanées et viscérales ; le malade meurt après une durée d'un mois d'évolution.

OBSERVATION VI

(Boudet G., Bosc R., Bertrand L., Latour H., 1946) [14]

Enfant de 10 ans, hospitalisée pour syndrome dyspnéique avec gros épanchement pleural gauche entraînant une voussure et une dextrocardie importantes. En plus, adénopathies généralisées prédominant à gauche ; grosse rate palpable à la ligne ombilicale, gros foie débordant de 8 cm le rebord costal.

Après l'évacuation du liquide pleural la radiographie thoracique montre une importante tumeur ganglionnaire médiastinale.

Hémogramme : G.R.: 3.600.000.
G.B.: 25.000.

Formule : poly. N.: 20 %, éosino.: 3 %, lymphocytes : 8 %, lymphoblastes : 64 %, métamyélocytes : 2 %, monocytes : 1 %, normoblastes : 2 %.

Myélogramme : splénogramme et liquide pleural leucosique : 95 % de cellules blastiques.

Ponction biopsique du foie : très grande infiltration des espaces porte tendant à envahir les sinusoïdes.

Biopsie ganglionnaire : hyperplasie lymphoblastique pure avec de nombreuses mitoses.

La radiothérapie et le traitement colchicinique entraînent une amélioration considérable de l'état général. Mais aucune régression des adénopathies ni modification hématologique.

Phase terminale avec pâleur intense, purpura hémorragique, polypnée et fièvre. Mort après cinq mois d'évolution.

OBSERVATION VII

(Gérard-Lefebvre, 1946) [33]

Garçon de 9 ans, issu de parents étroitement consanguins, présente depuis deux mois une tumeur médiastinale droite ayant entraîné rapidement des signes fonctionnels de compression médiastinale.

A l'examen : pas de ganglions périphériques, pas de rate, pas d'anémie apparente. La température est irrégulière, l'état général assez bon.

Le diagnostic de lymphosarcome médiastinal est porté.

Formule sanguine : anémie discrète, légère leucocytose, mais présence de quelques myélocytes et d'hématies nuclées mais surtout de cellules mononuclées atypiques du type leucoblastes, mais pouvant être difficilement individualisées.

Moelle sternale : même caractère.

Traitement : séances de radiothérapie prudente. Amélioration remarquable dès les premiers jours sur le syndrome de compression médiastinale et sur l'hypertrophie ganglionnaire. La formule hémo-leucocytaire elle-même, sans perdre son caractère atypique, est quantitativement heureusement influencée.

Deux mois après le début, après la dixième et dernière séance de radiothérapie, le tableau clinique est transformé, faisant croire à une guérison à la famille. Lorsque brutalement apparaît un syndrome hémorragique qui, malgré transfusion simple et médullo-transfusion, emporte l'enfant au cour d'un coma hyperpyrétique.

Peu de temps avant son décès, la formule sanguine se montre cette fois nettement leucémique : 650.000 G.B. et un aspect de formule monotone formée quasi-uniformément de ces mêmes cellules leucoblastiques atypiques ou cellules leucosarcomateuses.

OBSERVATION VIII

(Fèvre, 1946) [25]

Nourrisson de deux mois, avec tumeur du menton et ganglion sous-mental. L'examen de cette tumeur extirpée montre l'existence d'un infiltrat lymphoïde avec prolifération envahissante.

L'examen du sang décèle une anémie profonde avec un stade leucémique très accentué.

La rate était volumineuse ; mort au bout de quelques semaines.

Il s'agissait d'une leucose aiguë révélée par une tumeur du menton.

OBSERVATION IX

(Fontan, Verger P. et Mme Verger, 1947 [31]

Enfant de 12 ans, hospitalisé pour syndrome de compression médiastinale, avec nombreux petits ganglions cervicaux sus-claviculaires, axillaires et inguinaux.

De plus, l'examen révèle un gros foie, une rate à peine percutable. Il existe une légère pâleur, très peu de température. Il n'y a aucune tendance aux hémorragies, il n'y a pas de lésions bucco-pharyngées.

La radiographie thoracique montre une énorme masse médiastinale au contour rectiligne.

Hémogramme (pratiqué dès les premiers jours) :
pas d'anémie,
leucocytes : 12.400.

Formule : poly. N.: 20 %, lymphocytes : 54 %, monocytes : 4 %, métamyélocytes neutrophiles : 3 %, normoblastes : 17 %.

Médullogramme : constitué presque en totalité de cellules souches, caractéristiques d'un processus de leucose aiguë typique.

Plus tardivement, l'hémogramme montrera l'apparition de lymphoblastes dans le sang (21 %).

L'évolution est rapide, avec recrudescence des signes fonctionnels. A la suite des séances de radiothérapie : on observe une amélioration rapide fonctionnelle. Mais l'état général s'aggrave. Il existe une importante hypertrophie de tous les organes hématopoïétiques.

L'enfant meurt deux mois après le début de la maladie.

OBSERVATION X

(Debré R., Grumbach R., Lévy F.-M., Boulard P. et Bleibtren M., 1947) [22]

Garçon de 4 ans 1/2, hospitalisé au service des enfants malades pour amaigrissement, poussées fébriles, asthénie.

L'examen clinique à l'entrée, ne donne aucune indication ; Tous les examens de laboratoire pratiqués sont négatifs. Seules frappent : la pâleur, l'adynamie, l'amaigrissement.

Hémogramme : anémie légère ;
granulopénie (3.800) dont 44 % de polynucléaires.

ponction médullaire : envahissement de la moelle osseuse par des leucoblastes représentant 88 % des éléments cellulaires présents.

Evolution : un mois après son entrée, apparition de signes traduisant cliniquement l'atteinte sanguine et l'altération des organes hématopoïétiques ; ecchymose de la région orbitaire, puis plus tard exophtalmie.

Adénopathies généralisées, plus ou moins importantes, périphériques et abdominales.

Syndrome hémorragique important, interne et externe.

D'aspect tumoral, apparaissent en même temps des lésions très importantes au niveau du squelette (régions scapulaire et thoracique, bassin, crâne, squelette des membres).

L'enfant meurt, dans un tableau cachectique, quatre mois après son hospitalisation.

Les médullogrammes pratiqués au cours de l'évolution confirment la leucoblastose pathologique prédominante, sans jamais apparaître sur la lame de sang.

Autopsie :

— *Ganglions :* architecture bouleversée.

Véritable semis de cellules sarcomateuses, tantôt de la taille d'un lymphocyte, tantôt véritablement monstrueuse, aspect bourgeonnant d'un grand nombre de noyaux et nombreuses amitoses.

— *Pancréas :* fourmillement de leucoblastes pathologiques, réaction scléreuse inter-lobulaire assez importante envahie elle-même par endroits par les coulées hémoblastiques.

— *Dure mère et nerf optique :* éléments leucoblastiques.

— *Voûte orbitaire :* nombreux leucoblastes sarcomateux dans la moelle.

— *Rate, rein et foie :* paradoxalement normaux.

En résumé : longue période fébrile antérieure à tout signe d'atteinte sanguine, puis anémie progressive avec leucopénie. Apparition tardive de localisation au niveau des organes hématopoïétiques. Leucoblastose médullaire massive (paralymphoblastes, c'est-à-dire ébauche de différenciation des cellules pathologiques dans le sens lymphoblastique). Envahissement du squelette et des ganglions par des amas leucoblastiques ; mais surtout, fait particulier, atteinte profonde et très étendue du squelette, avec aspect tumoral, et existence de masse de même allure, non seulement ganglionnaire, mais intrapancréatique, développée sans doute aux dépens des ilôts lymphoïdes contenus dans le pancréas. Par contre, intégrité de certains organes hématopoïétiques, expliquant l'absence de leucoblastose sanguine.

OBSERVATION XI

(Menozzi L., 1951) [41]

Enfant de 8 ans, présentant une nodosité au niveau de la région occipitale, dure et indolente.

Cette tuméfaction grossit et s'accompagne de deux néoformations satellites, qui déforment notablement le profil cranien.

L'état général s'aggrave progressivement et on assiste assez rapidement à l'apparition de nodules lymphatiques latéro-cervicaux, occipitaux et sous-maxillaires.

Numération globulaire : G.R.: 3.300.000.
G.B.: 2.800.
H.G.: 60 %.

Biopsie ganglionnaire (ganglion axillaire) : intense hyperplasie avec infiltration de la capsule et envahissement des tissus environnants.

Trois semaines avant la mort de l'enfant, apparition d'une importante tuméfaction occipitale accompagnée d'un réseau de volumineuses veines périorbitaires et sous-maxillaires et d'un décollement des pavillons auriculaires provoqué par une infiltration diffuse du cuir chevelu.

Les ganglions cervicaux et inguinaux augmentent de volume. Le foie est hypertrophié (deux doigts sous l'ombilic). La rate est notablement augmentée de volume.

La RADIOGRAPHIE DU CRANE montre l'intégrité de la paroi osseuse.

L'EXAMEN DU SANG, outre une légère anémie, met en évidence un chiffre de globules blancs qui, de 5.700, passe à 16.000 pour diminuer progressivement vers la période terminale à 3.500 et 1.000.

La *formule sanguine* montre une prédominance d'éléments mononuclés : poly. N.: 3 %, basophiles : 1,5 %, éosino.: 1 %, monocytes : 3,5 %, métamyélocytes : 2,5 %, myélocytes : 1 %, hémocytoblastes : 12 %, série lymphoïde : 65 %.

Le MYÉLOGRAMME montre une prédominance d'éléments du type hémocytoblaste :

Proérythroblastes basophiles : 0,4 %, macroérythroblastes basophiles : 1,6 %, normoérythroblastes basophiles : 2 %, normoérythroblastes polychromes : 1,8 %, orthochromes : 2,8 %, cellules réticulaires lymphoïdes : 2,4 %, hémocytoblastes : 78 %, myéloblastes : 0,6 %, promyélocytes : 0,2 %, myélocytes neutrophiles : 0,4 %, monocytes : 1,8 %, lymphocytes : 1,6 %.

A L'AUTOPSIE : rate: 140 gr, foie: 1.320 gr, rein droit : 350 g. Les organes présentaient des nodules lymphoïdes. Au niveau de la moelle, infiltration diffuse mononucléaire. La rate a gardé une relative intégrité des follicules lymphatiques, mais la pulpe est infiltrée par des éléments mononuclés. Présence de nodules lymphatiques avec infiltrat diffus et disparition de la médullaire et de la corticale. Au niveau du foie : infiltrats leucémiques des espaces porte, avec propagation moins importante entre les sinusoïdes. La peau présente une épaisse couverture des tissus leucémiques qui, des papilles du derme, s'infiltrent dans le tissu sous-cutané. Le rein, enfin, présente une infiltration marquée ; la médullaire est relativement respectée.

OBSERVATION XII

(Service de Clinique Médicale Infantile, 1951) [59]

Norbert M..., 5 ans, présente vers le milieu du mois d'août 1950, une adénopathie sous-maxillaire gauche, du volume d'une noix. La présence de légers signes inflammatoires incite le médecin traitant a adressé le petit malade au stomatologiste. Ce dernier porte le diagnostic de kyste péricoronaire de la dent de six ans et à l'intervention découvre une collection purulente. Après ablation, un traitement général de pénicilline est institué.

Cependant, la cicatrisation reste lente à se produire ; l'adénopathie persiste.

L'examen général est pratiquement négatif à cette époque. En dehors d'une légère pâleur et d'une instabilité thermique, il n'existe ni splénomégalie, ni gros foie. Les territoires ganglionnaires sont normaux.

L'HÉMOGRAMME (8 septembre), montre :

G.R. : 3.650.000.
G.B. : 15.000.
H.G. : 58 %.
V.G. : 0,8 %.

La formule : poly. N.: 43 %, éosino.: 2 %, lymphocytes : 50 %, monocytes : 3 %, métamyélocytes : 1 %, myélocytes : 1 %.

L'enfant est alors adressé à nouveau au stomatologiste qui intervient à deux reprises et draine une importante collection purulente au niveau du premier foyer.

Le 31 octobre : la numération globulaire montre :

G.R. : 2.800.000.
G.B. : 8.900.

La formule sanguine est sensiblement la même.

Mais rapidement, la tumeur sous-maxillaire augmente de volume et l'état général, jusque là bien conservé, commence à donner des signes d'inquiétude.

Ce n'est qu'au début du mois de novembre que l'examen de l'enfant permet de découvrir l'existence d'une micropolyadénopathie et d'une légère hypertrophie splénique.

L'enfant est alors adressé dans le service, dans ces conditions, avec le diagnostic probable de lymphosarcome.

L'examen physique, à l'entrée, confirme le diagnostic. L'enfant est pâle, amaigri. Les conjonctives et les muqueuses sont décolorées, la température est à 38°5. On est surtout frappé par l'existence d'une masse, d'allure tumorale, siégeant dans la région sous-maxillaire, du volume d'une grosse orange. Elle déforme la région cervicale, elle est dure au palper et d'une consistance égale. Indolore, elle se mobilise assez facilement sur les plans profonds. La peau est de couleur normale ; il n'y a pas de circulation collatérale.

Au niveau des régions cervicales droites, axillaires et inguinales, existent des ganglions, petits, durs, indolents, roulant sous le doigt.

La rate est nettement percutable, le foie paraît de dimension normale.

Le reste de l'examen est négatif. Il n'existe aucune détermination pulmonaire, cardio-vasculaire, digestive (pas d'angine, pas de signes bucco-pharyngés notamment).

HÉMOGRAMME (8 novembre 1951) :

G.R. : 1.500.000.
G.B. : 4.500.

Formule sanguine : poly. N.: 30 %, éosino.: 2 %, baso.: 1 %, lympho.: 62 %, monocytes : 1 %, plasmocytes : 2 %, myélocytes : 2 %.

Médullogramme : lymphoblastes : 94 %, myélocytes : 2 %, polynucléaires neutro.: 3 %, lymphocytes : 1 %.

Radiographie pulmonaire : pas d'adénopathie médiastinale, ni d'hypertrophie thymique visible; on note seulement des séquelles de primo-infection.

Fond d'œil : normal.

Biopsie d'un ganglion inguinal (Professeur J. Fabre) :

Le ganglion, vu à un faible grossissement, nous montre à côté de zones ayant conservé la structure normale ganglionnaire, des plages au niveau desquelles on assiste à une véritable invasion par un processus néoplasique qui envahit et circonscrit progressivement le parenchyme lymphoïde. Les centres clairs ont à ce niveau complètement disparu. Cette invasion se fait par voie sinusale et dans les zones les plus anciennement altérées on ne trouve plus de ces éléments néoplasiques contenus dans les logettes, la cloison étant formée de tissu conjonctif adulte. Une mince paroi de tissu conjonctif peut s'observer encore autour des vaisseaux. Le tissu périganglionnaire présente également des nodules du même type.

A un plus fort grossissement, le tissu tumoral se montre formé par de gros éléments, présentant des noyaux volumineux, parfois nucléolés. Ces éléments, sont tantôt réunis en syncitium sans limite apparente, tantôt sont libres. Dans cette deuxième éventualité, le protoplasme est presque invisible et l'élément semble réduit à un volumineux noyau. Dans ces nappes cellulaires on peut trouver des noyaux plus petits, picnotiques et d'autre part, des éléments monstrueux, à noyaux muriformes, polylobés, véritablement de type néoplasique. Il existe également des figures de mitoses. Au niveau de ce foyer, le réticulum a disparu ou ne persiste plus que sous forme de tronçon. On note l'existence, à côté de vaisseaux à parois fragiles de fentes vasculaires à l'intérieur desquelles circulent librement les hématies.

Ainsi, une crypto-leucémie venait s'associer au lymphosarcome. Une série de petites transfusions de 150 à 200 cc chacune, de sang isogroupe (GR.: O — Rh.: +) est commencée dès les premiers jours de l'hospitalisation. En même temps, on essaie une radiothérapie prudente : quatre séances de 250 r chaque fois.

L'effet sur l'anémie est sensible. Le 25-11-50 les globules rouges s'élèvent à 4.000.000, les G.B.: 5.400. La formule sanguine n'est que très peu modifiée ; la leucémie reste toujours une cryptoleucémie. Par contre, l'atteinte des organes hématopoïétiques s'aggrave ; la tumeur sous-maxillaire s'accroît, les adénopathies périphériques se multiplient en s'hypertrophiant. L'abdomen devient douloureux, augmente de volume. Les déformations commencent à apparaître au niveau de la face. Si bien que fin novembre, le tableau clinique présenté par l'enfant n'est plus le même. Il est presque méconnaissable. Bien que plus coloré, Norbert M... est extrêmement amaigri, asthénique, ano-

rectique et présente une température hectique ; son cou est largement déformé par la volumineuse adénopathie qui occupe maintenant toute la région cervicale gauche. Il semble que l'on puisse cependant la distinguer d'une masse tumorale sous-jacente envahissant la joue gauche et adhérent au maxillaire inférieur. Il existe à la surface une circulation collatérale. On perçoit aussi une masse charnue intra-buccale, au niveau des molaires inférieures. Quelques signes fonctionnels commencent à apparaître : dyspnée, petites crises de cyanose, légère dysphagie.

Au niveau de la face, on est frappé par une saillie à peu près symétrique des deux globes oculaires qui semblent repoussés par une masse non-pulsatile, indolore et légèrement réductible. Il n'y a pas d'ecchymoses. De même, deux tuméfactions apparaissent, symétriques, dans les régions fronto-pariétales, présentant les mêmes caractères et déformant la voûte crânienne. L'abdomen est distendu, uniformément douloureux. On perçoit aisément le bord interne de la rate qui descend sur la ligne ombilicale. Le foie déborde de trois travers de doigt le rebord costal. Il existe une légère ascite et une participation ganglionnaire mésentérique est soupçonnée. Enfin, les membres inférieurs sont œdématiés.

Radiographie du crâne : importante disjonction de la suture fronto-pariétale. Aspect ostéoporotique, par endroit vermoulu, de toute la voûte, avec images en dents de peigne au niveau de la table externe. De face, image lacunaire de forme circulaire sur le frontal gauche et droit.

Le fond d'œil montre une image de stase bilatérale très importante.

Dès lors, l'évolution se précipite et l'enfant, agonique, est emporté par sa famille le 7 décembre 1950 sans qu'une vérification ait pu être effectuée.

CHAPITRE III

Etude clinique de la leucosarcomatose

Surpris de trouver à l'autopsie de certains sujets morts de leucémie, en plus des lésions habituelles à cette affection une grosse tumeur généralement médiastinale du type histologique de lymphosarcome, STERNBERG créé, en 1903, le terme de leucosarcomatose [60].

Il décrit ainsi, dans le cadre des affections malignes des organes hématopoïétiques, une maladie particulière caractérisée par l'envahissement secondaire du sang par des éléments cellulaires spécifiques, qu'il appelle « cellules sarcomateuses ».

Réunissant divers cas semblables observés antérieurement (PALMA 1892, REIMANN 1899, ROCAZ 1902), il apporte un certain nombre d'observations personnelles (1903, 1908, 1916).

Depuis, de nombreux cas ont été publiés qui semblent s'y rattacher.

Etiologie: circonstances d'apparition.

La leucosarcomatose est une affection très rare. AUBERTIN ne peut en rassembler, en 1937, que 42 cas

dans l'ensemble des publications de langues française et étrangère.

Elle survient surtout, chez des enfants et des adultes jeunes. Les âges extrêmes sont 6 mois et 60 ans, mais la majorité des cas sont compris entre 4 et 30 ans, les sujets de 10 à 20 ans étant les plus nombreux (le terrain d'évolution fait d'un tissu conjonctif hémopoïétique jeune, joint à un déséquilibre endocrinien de la période pubertère, expliquerait peut-être cette particulière fréquence).

Il ne semble pas exister de prédispositions pathologiques particulières; les sujets frappés sont en général bien constitués et STERNBERG avait particulièrement insisté sur ce point. Une consanguinité très étroite des parents a été retrouvée dans un certain nombre de cas (obs. VII). Le sexe masculin semble de préférence atteint (78 %).

L'étude clinique des leucosarcomatoses a été bien mise au point par AUBERTIN. Nous ferons de larges emprunts à son travail [3].

Symptômes: le début réel de l'affection est pratiquement impossible à préciser. Des épisodes fébriles intermittents sans caractères particuliers, une anorexie persistante ont été parfois notés. Plus fréquents semblent être la pâleur et l'amaigrissement. En fait, la maladie passe du point de vue clinique par deux stades: un stade préleucémique tumoral et un stade leucémique terminal.

Période préleucémique: dans la grande majorité des cas, c'est une tumeur médiastinale qui attire la première l'attention. Une légère dyspnée, des crises de cyanose passagères, des troubles de la voix ou un œdème des membres supérieurs amènent le malade à consulter.

La *radiographie thoracique* confirme la présence d'une compression médiastinale en montrant l'existence d'une volumineuse tumeur de la région moyenne ou

supérieure du médiastin, ou parfois une opacité d'une grande partie du thorax. Par la suite, les limites et les contours en sont nets.

Parfois, les phénomènes fonctionnels sont paroxystiques et d'allure dramatique. Il peut exister, associé, un épanchement pleural, souvent hémorragique (Webster, [69], obs. VI) qui peut pendant un certain temps masquer le symptôme.

Les territoires ganglionnaires périphériques sont de par ailleurs, dans un très grand nombre de cas, atteints. Les adénopathies siègent surtout dans la région cervicale ou axillaire et quelquefois sont généralisées (obs. IX).

La rate est plus souvent augmentée de volume que le foie.

Il existe enfin, une fièvre modéremment élevée aux environs de 38°.

Cette forme de début médiastinal, avec adénopathies périphériques, est de beaucoup la plus fréquente.

Mais parfois, la tumeur du médiastin peut manquer ou ne se manifester qu'à l'autopsie. Seules les adénopathies périphériques attirent l'attention, et dans ce cas, la ponction ganglionnaire ou la biospsie permet de faire le diagnostic (obs. I).

La forme abdominale est beaucoup plus rare. C'est une augmentation du volume de l'abdomen, avec météorisme, et souvent une ascite attire l'attention. Dans un cas de Warthin, la maladie commença par des signes d'obstruction intestinale, puis on aperçu une tumeur dans la fosse iliaque droite et le malade fut opéré pour appendicite.

Dans quelques cas, on voit apparaître des nodules cutanés, analogues à ceux observés dans la maladie de Hodgkin ou dans les leucémies.

Hémogramme: l'examen de sang, pratiqué à cette époque, se montre strictement normal. Dans un cas de

Paltauf [45], le sang était normal au début de l'observation, alors qu'existait déjà les tumeurs multiples de la peau, une grosse rate et une tumeur du médiastin antérieur. Les observations III, V, X et XII relatent les mêmes faits. Tout au plus peut on observer parfois une légère leucocytose.

Les ponctions sternales ne sont pratiquement jamais faites dès ce stade.

A cette période donc, on fait généralement le diagnostic de tumeur du médiastin ou de maladie de Hodgkin à forme médiastinale, ou si une biopsie a pu être faite, le diagnostic de lymphomatose aleucémique ou de lymphosarcome.

Période leucémique: l'apparition de la leucémie est variable mais elle semble assez brusque; chez le malade d'Aubertin, c'est six jours après qu'un examen du sang avait montré une formule subnormale, que l'état leucémique fut constaté.

Le chiffre leucocytaire est en général peu élevé, de 20 à 40.000. Des chiffres importants ont été signalés: de Jong et Louet: 250.000 [37]; Paltauf: 500.000; Sternberg: 800.000. Les chiffres que nous avons cités dans les observations sont au contraire peu élevés; parfois même, il existe une leucopénie.

Les caractères morphologiques sont ceux de la leucémie aiguë, à cellules primordiales, mais présentant des atypies morphologiques sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

Le médullogramme montre la présence au niveau de la moelle rouge d'éléments aussi atypiques que ceux du sang.

Enfin, comme dans la leucémie aiguë, les globules rouges sont souvent très diminués, parfois au-dessous de 2.000.000, et présentent des altérations: anisocytose, poïkilocytose, polychromatophyllie. Le chiffre globulaire baisse légèrement jusqu'à la mort. Parfois, le

chiffre leucocytaire peut aussi baisser et se rapprocher de la normale en conservant toutefois sa formule leucémique. Un fait, toutefois, mérite d'être souligné, la fréquence des formes cryptoleucémiques. La pratique actuelle, fréquente, presque systématique, devant toute hémopathie, des ponctions médullaires en est la preuve. Cette notion est d'une grande importance pratique.

Parallèlement à ces signes hématologiques, des signes cliniques de leucémie aiguë apparaissent et viennent s'ajouter au syndrome tumoral de la première période.

La fièvre devient élevée et irrégulière.

L'hypertrophie ganglionnaire se généralise, en augmentant ses caractères; des phénomènes de compression peuvent apparaître ou s'accentuer.

Les organes hématopoïétiques subissent eux aussi une notable hypertrophie. La rate descend souvent sous l'ombilic. Le foie déborde largement le rebord costal.

Des douleurs osseuses peuvent survenir. Enfin, des phénomènes hémorragiques apparaissent: épistaxis, hémorragies viscérales (hématurie, métrorragie) purpura ou ecchymoses, pleurésies hémorragiques. Mais, les signes bucco-pharyngés d'ordre hémorragique ou nécrotique, qu'accompagnent souvent les leucémies aiguës, sont ici peu fréquents.

Pendant cette période les symptômes fonctionnels du stade préleucémiques ont tendance à s'exagérer. Après une période de rémission, en rapport le plus souvent avec le traitement radiothérapique, ils subissent à la période terminale une recrudescence paroxystique et le malade est rapidement emporté au cours d'un syndrome hémorragique ou d'une crise d'asphyxie.

Evolution: étant donné la grande période de latence du début de l'affection, sa durée est impossible à préciser. Dès l'apparition des premiers signes fonctionnels, on arrive à des chiffres toujours inférieurs à un

au. La moyenne des cas est de 3 à 5 mois, mais parfois de moins de un mois. Il faut reconnaître toutefois, que de tels chiffres ne peuvent représenter que la période terminale de la véritable maladie étant donné la constatation bien fréquente de masses tumorales parfois énormes.

CHAPITRE IV

Etude hématologique et anatomo-pathologique des leucosarcomatoses

La leucosarcomatose se présente donc en clinique comme une affection caractérisée avant tout par l'association d'une tumeur du type lymphosarcomateux, phénomène primitif, et d'une leucémie aiguë à cellules souches atypiques qui lui paraît secondaire.

Essayons de voir maintenant si cette entité clinique présente des critères anatomiques et histologiques qui confirment son individualité. Deux points doivent être examinés: la cytologie des éléments cellulaires sanguins, l'anatomo-pathologie des autres organes et en particulier du lymphosarcome.

1°) Etude de l'Hémogramme:

Les caractères morphologiques des éléments de la leucémie aiguë sont loin d'être uniformes. Ce sont ceux,

en général, des cellules primordiales embryonnaires, de grande taille (20 à 40 microns) et dont la proportion peut atteindre de 70 à 90 % du chiffre total. En général, leur proportion augmente rapidement avec l'évolution vers la mort.

Les cellules sont, les unes de la taille d'un mononucléaire moyen, à protoplasma peu abondant et très basophile, à noyau arrondi, présentant des nucléoles très visibles; les autres de dimension plus grande, à protoplasma peu coloré, à noyau réticulé et pâle, souvent réniforme, encoché ou même irrégulier.

Ces cellules avaient été considérées par STERNBERG comme caractéristiques de la maladie et il leur donnait le nom de « cellules leucosarcomateuses ». Beaucoup d'entre elles sont en effet très atypiques. DOCK et WARTHIN [65] insistent sur leur noyau arrondi, éliptique, incisé irrégulièrement, asymétrique, en besace, simulant des noyaux de métamyélocytes mais sans granulations neutrophiles. Les noyaux sont pâles, à chromatine diffuse.

Dans l'ensemble, la majorité des auteurs qui décrivent ces cellules insistent:

— *sur leur taille anormale*, portant aussi bien sur le noyau que sur la cellule elle-même;

— *sur la présence de nombreux nucléoles* dans le noyau et leur faible basophilie;

— *sur l'irrégularité* de la forme du noyau qui est le plus souvent encoché, parfois bourgeonnant. La différence de taille du noyau nous paraît être un signe cytologique plus important;

— *sur la présence de mitoses* assez fréquentes et surtout sur le caractère de ressemblance avec les cellules de la tumeur médiastinale ou périphérique.

Ces cellules échappent à toute nomenclature et sont appelées tantôt paralymphoblastes, tantôt cellules souches atypiques, tantôt leucosarcomateuses.

Les autres éléments cellulaires présentent leurs

caractères cytologiques habituels. Les polynucléaires tombent à des taux très faibles. On ne voit que des lymphocytes vrais, de petite taille, quelques myélocytes, plasmocytes et hématies nuclées.

2°) Anatomo-pathologie:

A l'autopsie d'un malade, mort de leucosarcomatose, en plus d'une volumineuse masse tumorale on trouve, comme dans les leucémies aiguës, des lésions des ganglions, de la rate, de la moelle, du foie, parfois même d'autres organes. Mais ce qui permet d'opposer leucose aiguë et leucosarcomatose, c'est que dans la première les tissus normaux sont repoussés ou comprimés par un infiltrat, tandis que dans la leucosarcomatose l'on se trouve en présence d'un processus destructif envahissant.

a) *Tumeur:*

Elle est constante et dans certains cas, elle constitue, quand elle n'a pas été diagnostiquée, une trouvaille d'autopsie. Elle siège presque toujours dans le médiastin antérieur; tantôt elle occupe la région inter-trachéo-bronchique, tantôt la partie supérieure et la région thymique en particulier.

Cette localisation se voit dans 84 % des cas pour Webster [69], dans 82 % pour Loubet [37]. Les autres sièges sont plus rares: rétro-péritonéaux, ganglions cervicaux, sous-maxillaires, avec parfois envahissement de l'os sous-jacent, sein (Sternberg), crâne.

La tumeur médiastinale est lobulée, atteignant au moins le volume du poing et pouvant occuper tout le médiastin. Sa consistance est ferme. Sa couleur est d'un gris blanchâtre avec des zones hémorragiques. Elle est adhérente, envahissante et il est difficile de la séparer

des organes voisins, ce qui montre bien sa malignité et explique les phénomènes de compression que présentent les malades.

L'aspect histologique est, d'après presque tous les auteurs, celui du lymphocytome malin de MENETRIER, ou du sarcome lymphocytique (MASSON). C'est une nappe uniforme de cellules lymphocytoïdes, de volume peu considérable (6 à 7 microns) à protoplasma peu abondant, plus ou moins basophile, à noyau arrondi ou bourgeonnant, qui possède un fin réseau de chromatine; certaines cellules sont en mitose. Le réticulum, très fin, est tronçonné et possède des capillaires dont la paroi mince et très fragile est formée de cellules endothéliales. Il peut exister des vaisseaux sans paroi.

En fait, les descriptions ne sont pas les mêmes pour tous les auteurs.

Dans le cas d'AUBERTIN, il s'agissait, aussi bien dans la masse tumorale que dans la rate et le foie d'un lymphosarcome à grosses cellules irrégulières, à gros noyaux clairs, irréguliers, allongés, bourgeonnants, parfois multiples, et à protoplasma clair non-basophile. Il s'agissait beaucoup plus que d'un lymphocytome vrai d'un sarcome à cellules embryonnaires ou d'un réticulo-sarcome à cellules monstrueuses.

Dans le cas de VÉRADI (obs. I), il s'agissait d'un réticulo-sarcome.

De toute façon, la capsule est envahie et les cellules s'infiltrent dans les organes voisins.

Lorsque la tumeur présente tous les caractères du lymphocytome atypique d'origine thymique, il est néanmoins assez rare qu'on puisse y trouver des corpuscules de HASSALL.

Au niveau des organes hématopoïétiques les modifications sont similaires. Les ganglions, souvent augmentés de volume, apparaissent complètement transformés par une infiltration diffuse constituée par les mêmes éléments que la tumeur. La graisse péri-capsulaire est

envahie par les cellules tumorales. Il s'agit donc là de néoplasies de système.

La rate est homogène, sans formation nodulaire, elle est formée par une nappe diffuse de cellules lymphocytoïdes ou atypiques.

La moelle osseuse, plus ou moins rouge, est en hyperplasie manifeste. On y trouve les mêmes cellules atypiques du type lymphoïde.

Enfin, on peut trouver, dans certains organes parenchymateux (ovaires, dans le cas de LOUBET), de véritables masses tumorales ayant la même structure que la tumeur primitive et qui doivent être considérées comme des métastases indiscutables.

A côté de ces lésions de type tumoral, existent d'autres infiltrats, du type leucémique.

Telles sont les différentes modifications hématologiques et histologiques observées au cours d'une leucosarcomatose.

Les éléments essentiels de cette affection sont donc:

1°) Une tumeur du type sarcomateux, d'origine lymphoïde, phénomène primitif;

2°) Une leucémie du type leucoblastique (ou paraleucoblastique) en général phénomène secondaire;

3°) Reliant ces deux phénomènes, une atteinte hyperplasique, sinon tumorale, de l'appareil hématopoïétique ayant les mêmes caractères histologiques que ceux de la tumeur primitive.

Ces critères, bien mis en valeur par STERNBERG, et repris par la suite par AUBERTIN, apportent à la leucosarcomatose un caractère de nette originalité. Aussi, depuis sa description clinique et son individualisation, de nombreux auteurs ont cherché à élucider le problème de sa pathogénie et de la place que cette affection occupe parmi les autres proliférations des tissus hématopoïétiques. La tendance générale qui se dégage de ces discussions est celle d'un état frontière, voire même d'une similitude avec la leucémie aiguë dont elle ne

serait qu'une forme anatomique particulièrement maligne.

Essayons de voir maintenant, à la lumière des données histogénétiques, cliniques et anatomopathologiques que nous avons passé en revue, le bien-fondé d'un tel rapprochement.

CHAPITRE V

Pathogénie et nosologie de la leucosarcomatose

Le problème pathogénique et nosologique de la leucosarcomatose est intimement lié à celui plus vaste des associations de processus tumoral à un état leucémique. Une grande partie d'observations relatant de telles coexistences sont en effet rattachées par leurs auteurs à la leucosarcomatose. En fait, certaines d'entre elles ne semblent pas remplir les critères justifiant une telle dénomination. Sans vouloir négliger la difficulté d'établir en la matière un diagnostic précis et rigoureux, et compte tenu de l'existence de nombreux états intermédiaires, il semble utile toutefois d'assigner aux différents processus prolifératifs des tissus lymphopoïétiques des limites respectives.

Aussi, nous apparaît-il nécessaire en premier lieu, de rappeler brièvement les caractéristiques essentielles des processus leucémiques d'une part, et des processus tumoraux d'autre part.

1°) *Caractères généraux d'une leucémie:*

Quelque soit le type, les caractères cytologiques et évolutifs des processus leucosiques sont les mêmes.

Les leucémies ont pour substratum une prolifération cellulaire d'emblée diffuse. Celle-ci atteint non seulement les organes hématopoïétiques normaux, mais siège aussi au niveau d'organes hémopoïétiques non-différenciés, métaplasiés, et au niveau de tissus ayant joué un rôle sangui-formateur chez l'embryon (foie, tissu conjonctif).

Cette prolifération est élective, de telle sorte qu'elle aboutit à la production d'une seule lignée cellulaire sélectionnée (lymphoïde ou myéloïde) aux dépens des autres.

Les caractères cytologiques de cette hyperplasie de système sont particuliers. La taille de la cellule est en général modifiée. Elle est le plus souvent augmentée de volume. Le rapport nucléo-plasmatique est toujours notablement plus grand que la normale. Le noyau est volumineux et présente certaines monstruosités (bourgeonnement, caractères anormaux de la chromatine). Dans le cytoplasme se trouvent souvent des inclusions diverses sous forme de corps d'Auer.

D'une manière générale, les monstruosités sont d'autant plus accusées que la cellule atteinte est plus jeune (Bessis) [8].

Enfin, existent un asynchronisme et une anarchie de développement qui permettent de voir des formes dont le cytoplasme est mûr et le noyau jeune, ou l'inverse (Bessis); mais de toute façon, si au niveau de différents organes le processus est infiltrant, le réticulum est conservé, les vaisseaux ont une paroi propre.

Ces anomalies cellulaires, visibles dans le sang, s'accompagnent aussi de troubles du déversement. Tantôt le facteur de déversement cellulaire est normal ou diminué (cryptoleucémie); il s'accompagne dans ce cas

d'une hyperplasie locale. Tantôt ce dernier est augmenté: il existe une hyperleucocytose, et l'immaturation cellulaire est évidente.

2°) *Caractères généraux d'un processus tumoral malin:*

Par opposition à la prolifération cellulaire d'emblée diffuse des hyperplasies leucémiques, la pullulation cellulaire est ici locale. Intéressant les cellules libres (lymphoïdes, myéloïdes) ou les cellules réticulaires matricielles du système tissulaire hémopoïétique, elle prend naissance dans l'un des organes spécialisés de celui-ci, elle y reste cantonnée au moins provisoirement. Ce processus local manifeste une évidente autonomie à l'égard de l'ensemble de tissus générateurs des globules rouges et des globules blancs (Hughenin); cette allure générale au début limitée, peut ultérieurement affecter une allure de système.

La taille des cellules est extrêmement variable. Elle est en général nettement supérieure à la normale (10 à 40 microns).

Le rapport nucléo-cytoplasmatique est toujours plus grand que la normale.

Le noyau présente des anomalies de formes caractéristiques; ce sont elles, à première vue, qui permettent de faire le diagnostic de sarcome. Il est très rarement d'apparence normale, le plus souvent monstrueux; soit boursouflé, irrégulier, bourgeonnant; soit multiplié, par amitose plus ou moins complète et en général inégale.

Les nucléoles sont presque toujours pathologiques (Pittaluga, Bessis), soit par leur nombre, soit par leur surface étendue et leur forme en croissant, soit par leur affinité chromatique (métachromatique).

Les fréquentes figures de mitoses sont anormales, soit par le nombre des chromosones, soit par leur dispo-

sition inégale. Les amitoses sont également nombreuses et irrégulières. Le cytoplasme enfin est, en général, facilement coloré, presque toujours vacuolisé et contenant parfois de petites inclusions.

La cellule est ici plus qu'anormale, elle est néoplasique. C'est une caricature d'une cellule normale quel que soit son stade de maturation. « Pour établir le diagnostic de sarcome, on doit donner beaucoup plus d'importance au manque de réticulum et de centre germinatif typique, à la variabilité de la taille et de la coloration des noyaux, à la richesse en figure de mitose et au rapport défectueux des structures cellulaires. Il y a également des variabilités dans le type et la disposition du stroma et des vaisseaux sanguins. Mais, le critère le plus important est le caractère agressif de la néoformation et la mise en évidence du type destructif de l'accroissement » (Max Borst) [13].

Les phénomènes d'infiltration et d'émigration des cellules à l'intérieur des vaisseaux sanguins et lymphatiques sont des signes qui se rencontrent aussi dans l'hyperplasie leucémique, mais la destruction est par contre, le signe majeur de la malignité.

Les facteurs de déversement cellulaires au cours des processus tumoraux sont enfin le plus souvent diminués.

Tels sont les principaux éléments qui caractérisent les processus tumoraux et leucémiques.

S'ils s'opposent donc dans leur grande ligne, leur association dans un même tableau clinique n'en pose pas moins des problèmes d'interprétation et de nosologie délicate.

Quelle place et quelle origine faut-il attribuer dans ces conditions aux états leucosarcomateux décrits par Sternberg ?

1°) Il y a lieu tout d'abord d'éliminer du cadre de cette affection les leucémies aiguës associées à des infil-

trations du type et de nature leucémique, mais anormales par leur localisation ou par leur importance, beaucoup plus que par leur architecture et leur cytologie (lymphome). Certaines de ces hyperplasies leucémiques, d'aspect tumoral, sont du reste parfois difficiles à différencier des proliférations sarcomateuses (Borst). Le caractère évolutif malin, envahissant, métastatique, est parfois le seul argument en faveur de ces dernières.

Un cas particulier est la constatation au cours de l'évolution d'une leucémie aiguë typique d'une tumeur osseuse du type chlorome ou cancer vert d'Aran. Extrêmement rare et rencontrée surtout chez l'enfant, la nature de cette tumeur a été diversement interprétée et beaucoup d'auteurs ont voulu voir dans sa coexistence avec une leucémie aiguë, un argument en faveur de la nature néoplasique de l'hyperplasie sanguine. En fait, la cytologie du chlorome est celle d'une cellule souche indifférenciée (Bernheim, Aulong) [5]. Hémocytoblastes ou leucoblastes ne sont qu'une localisation particulière osseuse et surtout cranienne du processus leucosique.

Le problème soulevé par l'association à une leucémie de la maladie de Kahler, ou myélome multiple des os, présente bien des difficultés. L'allure clinique de la tumeur osseuse est bien celle d'une tumeur maligne, mais, dans bien des cas, les cellules qui l'a constituent sont des lymphoblastes, identiques à ceux rencontrés dans le sang leucémique. Elles semblent représenter une des localisations du processus hémopathique.

Pour certains auteurs, toutefois (Millez, Mallarmé) [42], la forme plasmocytaire typique de la maladie de Kahler aurait deux modalités possible: une variété tumorale et sarcomateuse: le myélome; un aspect diffus, viscéral et sanguin: la leucose à plasmocytes.

L'entité nosologique de cette leucémie est du reste niée par certains auteurs (Bertrand) [6]. Il ne s'agi-

rait que d'un aspect « plasmocytiforme » que peut prendre tout élément des différentes lignées sanguines. De nombreux auteurs ne décrivent-ils pas, à côté du myélome à plasmocytes, des myélomes à myéloblastes, à myélocytes, à lymphoblastes, à lymphocytes, à érythroblastes, etc...

2°) Une deuxième éventualité beaucoup plus rare est la coexistence d'une tumeur histologiquement maligne, associée à un état leucémique ou crypto-leucémique. Les cellules plus ou moins différenciées présentes dans le sang, ou les centres médullaires, sont pour la plus grande partie rattachables à des éléments de la cytopoïèse normale.

Quelques cas publiés sous le titre des leucosarcomatoses correspondent en fait à ces états. La majorité des observations que nous rapportons en sont la preuve.

La tumeur est en général un sarcome ganglionnaire, à tendance lymphoblastique ou réticulaire; parfois, la localisation est osseuse. La leucémie est une leucémie aiguë, les cellules souches sont le plus souvent des cellules primordiales, à type d'hémocytoblastes ou de leucoblastes.

L'origine et le mécanisme de ces états ont été l'objet de bien des discussions et de nombreux travaux. La nature néoplasique ou mieux cancéreuse de certaines leucémies a été envisagée par la majorité des auteurs.

Bessis, récemment, se basant sur les caractères parfois totalement indifférenciés des cellules de certaines leucémies, affirme l'unité du mécanisme des deux processus: « Les phases aiguës de leucémies se manifestent par l'atteinte d'un stade plus jeune de la lignée sanguine en cause. Elles peuvent brûler un ou même plusieurs stades et remonter directement soit à l'hémocytoblaste, ce qui donne lieu à une leucémie aiguë, soit à la cellule réticulaire, ce qui donne lieu à un réticulo-sarcome ».

Cependant, en étudiant les caractères histologi-

ques de ces deux processus, nous avons pu voir que l'un et l'autre présentaient des différences structurales et évolutives qui rendent difficile d'admettre leur similitude.

En fait, plusieurs mécanismes peuvent être envisagés pour expliquer la coexistence de ces états tumoraux et leucémiques.

a) L'hypothèse de l'existence d'un virus commun aux deux affections a fait l'objet ces temps derniers de nombreuses expérimentations sur la souris et les rats (Oberlin [46], Guérin et Roussy, P.E. Weil et Boussu, Engelbrecht, Holm, Simonds). De plus, l'étude de la leucémie des poules (Storti, Mezzadra, Strong, Kirschbaum) a apporté une preuve de plus à l'existence d'un virus leucosique.

Ces auteurs ont transmis en série la leucose de la poule jusqu'à 12 passages. L'agent déterminant en est un ultra-virus et les sarcomes de la poule sont eux-mêmes dûs à la même cause.

Oberling et Guérin ont isolé à l'Institut du Cancer une souche de leucémie érythroblastique aviaire, transmissible. Après l'avoir atténuée, ils ont obtenu des résultats croisés: tantôt des tumeurs sarcomateuses, fibroblastiques, infiltrées, d'éosinophiles au point d'inoculation, tantôt, en partant de ces sarcomes, des leucémies parfois anormales accompagnées de réticulo-endothéliose.

Aussi peut-on peut-être penser que chez l'homme le même virus pourrait soit entraîner une prolifération sarcomateuse au niveau des tissus lymphopoïétiques, soit un processus leucémique dans le sang.

b) L'existence d'une hyperplasie leucémique au cours des processus tumoraux pourrait, d'autre part, être considérée comme le résultat d'une irritation secondaire des centres médullaires. On connaît en effet, la possibilité de polyglobulie secondaire aux métastases osseuses dans les cancers (Pierron) [50]. Le processus

leucémique serait, pour une grande part, une manifestation réactionnelle locale d'une fonction médullaire permanente exacerbée par un élément irritatif.

c) La leucémie ferait enfin le lit du sarcome (Nœgeli, Frenckel).

Si les proliférations cellulaires, leucémiques, qui apparaissent dans les organes ont parfois une propriété agressive et destructive comme dans les processus tumoraux, il manque toutefois, au bord de l'infiltrat leucémique, la prolifération réactionnelle, la stroma-réaction, caractéristique des néoplasies. Aussi ceci fait-il considérer le processus leucémique comme une prolifération « précancéreuse » (Fischer) [29].

Signalons enfin que l'origine thymique de certaines tumeurs médiastinales a été rapportée par de nombreux auteurs (Debré, Hubner, Cayla, Pierret, Christiaens, Popoff). Cette localisation a été considérée comme point de départ d'une leucémie aiguë. A ce sujet, on peut se demander dans quelle mesure le thymus représente un organe lymphoïde (Pesque) [48].

3°) Enfin, dernière éventualité possible: la présence d'une tumeur à type de lymphosarcome associée à une abondance extrême dans le sang de cellules atypiques, ne rappelant que de loin les éléments normaux du sang et se rapprochant au contraire des cellules de la masse néoplasique.

Ce cas est celui de la leucosarcomatose de Sternberg.

Comment pouvoir comprendre et classer de tels faits ? Plusieurs explications sont données:

a) L'ulcération vasculaire peut permettre l'irruption des éléments néoplasiques et faciliter, de ce fait, leur passage dans le courant sanguin. Un tel fait a été signalé par Lucke [24]. Il eut l'occasion d'observer un sarcome axillaire, à cellules rondes fusiformes, qui fit irruption dans la veine sous-claviaire et tua le patient au cours d'un état d'allure leucémique.

b) La possibilité de métastases ou de greffes sarcomateuses ou même celle de néoplasie de système au niveau de différents organes hématopoïétiques, peut aussi se réaliser. Dans ce cas, le pouvoir de déversement est particulièrement conservé, et le passage de cellules sarcomateuses se fait en grand nombre dans la circulation.

Dans ce dernier processus, il n'existe pas à proprement parler de leucémie. Aussi, le terme de « sarcoleucose » (HIRSCHFELD) a-t-il été proposé. Nous pensons que, dans de telles circonstances, la désignation de ces états sarcomateux hématopoïétiques avec présence de ces cellules dans le sang mériteraient peut-être mieux le nom de « hématolymphosarcome ».

Il nous semble, pour nous résumer, qu'on peut, schématiquement, réunir dans un même tableau ces trois éventualités de manifestations prolifératives hémopoïétiques.

	TUMEURS HYPERPLASIQUES	TUMEURS NÉOPLASIQUES	DÉVERSEMENT	
			Eléments jeunes	Eléments néo-formés
1er cas.....	Leucose aiguë		Présence (parfois crypto-leucémie)	
2me cas.....	Leucose aiguë	Lympho ou réticulo-sarcome	*id.*	
3me cas.....		*id.*		Présence

Conclusions

1°) L'étude embryologique et histogénétique des tissus et organes hématopoïétiques montre l'origine mésenchymateuse des éléments cellulaires sanguins. Né du mésenchyme, le sang peut être considéré comme du tissu conjonctif et à ce titre les processus régressifs et réactionnels qu'il présente sont ceux du mésenchyme.

2°) La leucosarcomatose de STERNBERG présente des caractères cliniques, hématologiques et anatomopathologiques qui lui confèrent une individualité.

3°) Parmi les différentes éventualités d'association des processus tumoraux, lymphosarcomateux, aux états leucémiques, on peut dissocier trois des éventualités qui paraissent les plus caractéristiques:

— leucémie aiguë et hyperplasie tumorale leucémique,
— leucémie aiguë et tumeur sarcomateuse lymphopoïétique,
— leucosarcomatose.

En fait, si cette classification permet d'apporter une certaine schématisation, la constatation clinique de ces états pose bien souvent des problèmes diagnostics et nosologiques complexes.

Les cas typiques sont en effet rares. De plus, la classification de certains faits est difficile. Il manque le plus souvent, l'identification cellulaire exacte, la constance d'un même type cellulaire au cours de toute l'évolution, et l'homogénéité des aspects sanguins

médullaires et viscéraux est, par ce fait, malaisée à mettre en évidence (DEBRAY) [21].

Ce polymorphisme s'explique en grande partie par l'ubiquité et la plasticité des éléments du S.R.E., qui restent cependant solidaires les uns des autres, malgré leur différenciation morphologique et physiologique.

Pour terminer, nous voudrions insister sur un point d'intérêt pratique. La lecture de certaines observations que nous avons présentées, démontre une fois de plus que la triple exploration clinique, anatomo-pathologique, hématologique, ne suffit pas à assurer le diagnostic précis d'une affection du système lymphopoïétique et notamment d'un processus tumoral atteignant l'un des organes hémopoïétiques.

La ponction médullaire, méthode d'investigation, d'une technique inoffensive et aisée, doit être pratiquée précocement et d'une façon systématique, aussi bien dans les états leucosiques que tumoraux. L'enjeu du myélogramme n'est pas seulement d'apporter un diagnostic précis. Il compte, dans bien des cas, une sanction pratique immédiate, thérapeutique.

La ponction sternale pratiquée chez tout malade atteint de tumeur lymphopoïétique permet de déceler les altérations diffuses éventuelles du système hémopoïétique. L'état du myélogramme doit conduire, suivant les cas, soit à une abstention thérapeutique absolue, soit à une radiothérapie régionale, soit en cas de processus tumoraux et leucémiques associés à la téléroentgenthérapie extrêmement prudente, à des doses très faibles.

Le Président de Thèse,
R. SOREL

Vu : *Le Doyen,*
LEFEBVRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 12 novembre 1951
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN

Bibliographie

1 Aschoff L. — Traité d'antomie pathologie. (T. II, éd. Labor. S.A., 1950, p. 110-115).

2 Askanazy M. — Leucémies et tumeurs (*Schwiz Med. Wschr.* 7me année, 6 janvier 1940, n° 1, page 1).

3 Aubertin. — Leucosarcomatose. (E.M.C. Sang. F. 13.017, 1re éd., janvier 1937, n° 1, page 4).

4 Bernard J. — Maladies du sang et des organes hématopoïétiques. (Flammarion éd. Paris, 1948, p. 67-143).

5 Bernheim M., Jeune M., Grenot P. et Aulong J. — Un cas de chlorome. (*J. Méd.* Lyon, 5 oct. 1946, n° 642, pages 673-679).

6 Bertrand L. — Leucoblastoses aleucémiques. (Maloine, édit. Paris, 1946, 1 volume).

7 Bessis M. — A propos des images de virus observées dans les cellules de leucémies humaines. (*Sang*, 1950-21.406, page 518).

8 Bessis M. — Etude sur la cytologie réticulaire normale et pathologique. (*Revue Hémat.*, 1947, n° 1, 45-69).

9 Bessis M. — Cytologie sanguine normale et pathologique. (Masson, édit. Paris, 1948, 1 volume).

10 Bessis M. et Dreyfus B. — Considérations sur les leucémies humaines. Etude cytologique et nosologique. (*Sem. Hop.* Paris, 1948, 24, n° 53, 39-40).

11 Boidin L., Bousser J., et Delzant O. — Un cas de réticulose leucémique. (*Sang.* 1942-1943, 15, n° 6, 305-314).

12 Bonnette J. — Les manifestations osléo-articulaires des leucémies aiguës de l'enfant. (Thèse Paris 1949).

13 Borst M. — Histologica patologica. (Lab. édit. 1945, pages 472-473).

14 Boudet G., Bosc R., Bertrand L. et Latour H. — Lymphoblastose subaiguë de l'enfant à forme lymphosarcomateuse. (Soc. Sc. Méd. Biol. Montpellier, 14 juin 1946).

15 Bousser J. — Myélome et leucémie. (*Paris Méd.*, 25-2-44, n° 4, 33-35).

16 Catinat J. — Rapports des leucémies et des myélomes multiples des os. (*Soc. Méd. Tr.*, 1947, n° 5, 145-147).
17 Cazals P. — La réticulose histio-monocytaire. (Masson & Cie, édit. Paris, 1946).
18 Chevalier P. — Le virus des leucoses. (*Sang.* 1950, 21, n° 6, p. 517).
19 Chevremont. — Recherches sur l'origine, la distribution et les propriétés biologiques des histiocytes et des macrophages. (*Arch. de Biol.*, T. 53, 1942).
20 Costero. — Travado de anatomia patologica. (Salvat, édit. pag. 269-271).
21 Debray Jacques. — Sarcomes. (Entretiens de Bichat, 1951, 235-239).
22 Debré R., Grumbach R., Lévy F.M., Boulard P. et Bleinbtren M. — Un cas de leucose aiguë avec tumeurs multiples. (*Société de Péd.*, I.IV, n° 6, 1947, pages 601-610).
23 Engelbrecht, Holm J. — Leucémies spontanées et expérimentales chez les animaux. (Oliver & Boyd. édit. Londres, 1942, I. V.).
24 Ewing. — Encologia. (Salvat, édit. 1948, chap. 21, p. 412-460).
25 Fèvre M. — Leucémie aiguë manifestée par une tumeur de mention chez un nourrisson de deux mois. (*Arch. Fr. de Péd.*, 1946, T. III, n° 2).
26 Firket J. — A propos de leucémies lymphoïdes, symptômes malins et affections connexes. (*Liège Méd.*, 15. 7-23).
27 Firket J. — Sarcomes lymphoïdes et hyperplasies réticulo-endothéliales. (C.R. Soc. Biologie, 3 déc. 1927).
28 Firket J. — Contribution à l'étude du mécanisme d'expulsion des G L.R. dans le courant sanguin. (Ass. Fr. pour l'Avanc. des Sciences, juillet 1924).
29 Fischer. — (In *Aschoff*, pag. 120).
30 Flashman et Léopold. — Leucosarcomatose. (*Ames. J. of. Med. Sciences*, mai 1919, page 651).
31 Fontan, Verger P. et Verger Mme. — Leucémie aiguë chez un garçon de 12 ans avec tumeur du médiastin. (*J.M.* Bordeaux, sept. 1947, n° 9, 410-413).
32 Fontan, Verger et Mlle Jourdain. — Tumeur du médiastin à type lymphosarcome, seule expression clinique d'une leucémie aiguë. (*J.M.* Bordeaux, sept. 1946, n° 17-18, pag. 351-352).
33 Gérard-Lefebvre. — Un cas de leucosarcomatose avec longue phase tumorale préleucémique chez un garçon de 9 ans issu de parents consanguins. (*Ar. Fr. de Péd.*, 1946, T. 3, n° 4, pag. 393-396).
34 Guérin M. — Recherches expérimentales sur les leucémies et les tumeurs du système réticulo-endothélial. (*Revue Hématologique*, 1947, 2, n° 1, pag. 13-36).

35 Huguenin R., Delarue J., Saracino R. — Lymphosarcome et cryto-leucémie. Les révélations de la ponction sternale chez certains malades atteints de tumeurs lymphoïdes malignes. (*Gazette Méd. de France*, sept. 1941, T. 48, n° 18, pag. 531-538).

36 Julien-Marie, See. G. et Seringue P. — Lymphosarcome du menton chez un enfant. Leucose aiguë terminale, deux ans après le début. (*B. et M. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 10-1-47, pag 63, n° 12 ; pag. 6 à 10).

37 Louet. — Leucosarcomatose. (Thèse Paris, 1925, bibliog.).

38 Mallet L. et Mlle Gastel L. — Les leucoses à formes tumorales. Contribution à l'origine des lymphosarcomes. (*Bulletin du Cancer*, 1943, 31, n° 3, pag. 178-188).

39 Marquezy R. et Bonnette J. — Les manifestations ostéo-articulaires des leucémies aiguës de l'enfant. (*Sem. des Hôp. de Paris*, 18-12-49, n° 93, pag. 3883-3892, Bibliog.)

40 Masson P. — Tumeurs. Diagnostics histologiques. (Maloine édit., 1923, pag. 82-87, pag. 219).

41 Menozzi L. — Su un caso di « Leucosarcomatosi cutanoe ». (*Revista di Anatomia Pathologica et di Oncologia*, janvier 1951, n° 1, pag. 13-18).

42 Milliez P. et Mallarmé J. — Confrontation entre maladie de Kahler et leucose. (*Sem. des Hôp. de Paris*, 6-3-49, pag. 763-769, Bibl).

43 Mouquin M., Macrez et Bastin. — Un cas de leucosarcomatose de Sternberg à type de tumeur médiastinale très radio-sensible. Diagnostic précoce au stade dit préleucémique grâce à la ponction sternale. (*B. et M. Soc. Med. Hôp. de Paris*, 2 février 1945, n° 1-2-3-4, pag. 41-44).

44 Oberling et Guérin M. — Les rapports entre la leucémie et le cancer, à la lumière des recherches expérimentales récentes. (*Paris Méd.*, 17-3-51, n° 11, p. 239-244).

45 — Greffes de tumeurs leucémiques à des poules immunisées contre les leucémies. (*C.R. Soc. Biol.* 1937, pag. 124-127).

46 — Leucémies spontanées et transplantables du rat blanc. (*Bulletin Ass. Fr. Et. du Cancer*, 20 fév. 1950, 28, n° 2, pag. 214-241).

47 Paltauf. — Lymphosarcome. (*Erg. der Allg. Cathol.* III). Leucosarcomatose et leucémies à myéloblastes. (*Wiener, Klinische, Wochenschrift*, 1912, pag. 46).

48 Pesque M. — Images antixéniques du thymus. (Thèse Toulouse, 1933).

49 Picard R., Perrin P. et Horveno P. — Sarcomatose cervico-médiastinale avec leucémie aiguë. (*B. et M. Soc. Med. Hôp. de Paris*, 19 janvier 1939, T. LX, n° 23, pag. 923).

50 Pierron R. — Des polyglobulies secondaires aux métastases osseuses dans les cancers et en particulier dans les cancers du sein. (Thèse Toulouse 1941).
51 Pittaluga G. — Les maladies du système réticulo-endothélial. (*Bruxelles Médical*, 9 janvier 1938, LXVII, p. 330).
52 — Système réticulo-endothélial. (*Acad. de Méd. de Roumanie*, 1936, t. I, pag. 185).
53 Rizzi I. — Ch. Aspetti, morphologici el significato biologico déi tenomeni, reattivi del tessuto lymphatico. (*Revista di anatomial pathologica et di oncologia*, mai 1951, vol. IV, n° 5, pag. 529-575).
54 Rouslacroix A. — Nouvelle vue sur le système réticulo-endothélial. (Paris, Vigot édit., 1931).
55 Roussy G. et Guérin M. et P. — Etude de deux lymphosarcomes transplantables chez le rat blanc. (*Bull. du Cancer*, 1941, 30, n° 3, pag. 146-155).
56 Roussy et Guérin M.P. — Etude de deux lymphosarcomes transplantables chez le rat blanc. (1942, n° 3, pag. 146-155).
57 Sabrazes J. — Histogénèse et diagnostic du lymphosarcome. (*J. Méd. Franç.*, 1918, T. XVII, p. 24).
58 Scott R.-B. et Robb-Smith A.H.T. — La réticulose histocytaire de la moelle. (*Lancet* 22-7-39, pag. 194-198).
59 Sorel R., Bardier A., Bouissou H. et Auban H. — Sur un cas de leucosarcomatose. (*Soc. de Péd. de Toulouse*, 7-4-51).
60 Sternberg. — Sur la leucosarcomatose. (*Wein. Klin. Wschr.* 1908, n° 14).
61 Storti. — Difficulté du diagnostic dans les cas atypiques de leucémie aiguë. (*Minerva Méd.*, 5-8-1937, 28, n° 31, pag. 119-128).
62 Troisier J. et Sifferlus. — Leucose et sarcomatose des poules. Unité du virus. (*Ann. Inst. Pasteur*, novembre 1935, 55, n° 5, pag. 501-517, Bibl.).
63 Varadi S.T. — Réticulo-sarcome leucémique. (100, 1939, T. XIII, n° 1, pag. 1).
64 Verger P. — Leucémie aiguë et tumeurs du médiastin. (*Gaz. Méd. de Fr.* juillet 1946, pag. 375-377).
65 Wartin. — La théorie néoplasique de la leucémie. (*Trans. Ass. Am. Phys.*, 1904, pag. 421).
66 Weil P.E., Perles S. et Foureste. — Un cas de réticulosarcome leucémique. (*Sang*, 1939, T. XIII, n° 9, p. 937).
67 Weil P.E. et Bousser J. — Les leucoses de la souris. Leucoses spontanées et leucoses expérimentales. (*Biol. Méd.* 1946, 26, n° 6, Bibl.).
68 Weil P.E. et Isch-Wall. — Les leucémies à tumeur. (*Sang*, 1931, pag. 513).
69 Webster. — Lymphosarcomatose. Leucémie lymphatique. Leucosarcome. Maladie de Hodgkin. (*The John Hopkins Hospital reports*, 1921, vol. XX, fac. 3, pag. 251-314, Bibl.).